

Aus dem Institut für Klinische Chemie
(Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Junker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Erstellung einer Referenzwertkohorte für Quick, D-Dimer, Faktor II, Faktor V,
Faktor VII, Faktor X, Plasminogen, α 2-Antiplasmin, Protein C, Protein-C-
Aktivität, APC-Resistenz, freies Protein S, Protein-S-Aktivität, Fibrinogen und
Prothrombinfragment 1+2 anhand eines gesunden norddeutschen
Blutspenderkollektivs**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Roman Arlt
aus Osterode am Harz

Kiel 2019

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Ralf Junker
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Thorsten Feldkamp
Tag der mündlichen Prüfung:	29.09.2020
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	29.09.2020
	gez.: Prof. Dr. Johann Roider

Inhaltsverzeichnis

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	V
III. TABELLENVERZEICHNIS	VI
1. EINLEITUNG.....	1
1.1. HÄMOSTASEOLOGIE.....	1
1.1.1. BESONDERHEITEN DER HÄMOSTASEOLOGISCHEN DIAGNOSTIK.....	1
1.1.2. GRUNDLAGEN DER BLUTGERINNUNG	2
1.1.3. THROMBOZYTÄRE BLUTGERINNUNG.....	3
1.1.4. PLASMATISCHE BLUTGERINNUNG.....	5
1.1.4.1. INTRINSISCHER WEG ODER KONTAKTWEG.....	7
1.1.4.2. EXTRINSISCHER WEG ODER TF-WEG	9
1.1.4.3. FIBRINOLYSE.....	11
1.1.5. PROTEIN C.....	13
1.1.5.1. PROTEIN-C-MANGEL	14
1.1.6. PROTEIN S.....	14
1.1.6.1. PROTEIN-S-MANGEL	15
1.1.7. APC-RESISTENZ UND FAKTOR V-1691G>A-MUTATION.....	16
1.1.8. FAKTOR V UND FAKTOR-V-MANGEL.....	17
1.1.9. PROTHROMBIN UND PROTHROMBIN-GENMUTATION G20210G>A.....	17
1.2. STATISTISCHE GRUNDLAGEN	18
1.2.1. REFERENZ- BZW. NORMALWERTE.....	18
1.2.2. NORMALVERTEILUNG UND BIOLOGISCHE PROBLEMATIK.....	18
1.2.3. WEITERE VERWENDETE STATISTISCHE METHODEN	20
2. MATERIAL UND METHODEN	22
2.0. ETHIK-VOTUM.....	22
2.1. STUDIENKOLLEKTIV.....	22
2.2. SPENDERANFORDERUNGEN UND AUFNAHME- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	23
2.3. SPENDENABLAUF UND BLUTABNAHME.....	24
2.3.1. PRAEANALYTIK	26
2.4. LABORCHEMISCHE ANALYSE.....	26
2.4.1. QUICK/ INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO.....	26
2.4.2. D-DIMER	27

2.4.3. FAKTOR II	28
2.4.4. FAKTOR V	29
2.4.5. FAKTOR VII	29
2.4.6. FAKTOR X	30
2.4.7. PLASMINOGEN	30
2.4.8. A ₂ -ANTIPLASMIN	31
2.4.9. PROTEIN-C-AKTIVITÄT	31
2.4.10. APC-RESISTENZ	31
2.4.11. FAKTOR V 1691G>A-MUTATION	32
2.4.12. FREIES PROTEIN S UND PROTEIN-S-AKTIVITÄT	32
2.4.13. PROTEIN Z	33
2.4.14. FIBRINOGEN	34
2.4.15. PROTHROMBINFRAGMENT 1+2	35
2.4.16. PROTHROMBIN MUTATION G20210G>A	35
3. ERGEBNISSE	36
3.1. STATISTISCHE AUFBEREITUNG UND DARSTELLUNG	36
3.2. STATISTISCHE MESSGRÖßEN	36
3.3. ERGEBNISSE PRAEANALYTIK	37
3.4. DESKRIPTIVE STATISTIK SOWIE HISTOGRAMME DER EINZELNEN FAKTOREN	39
3.5.1. QUICK	41
3.5.2. D-DIMER	42
3.5.3. FAKTOR II	43
3.5.4. FAKTOR V	44
3.5.5. FAKTOR VII	45
3.5.6. FAKTOR X	46
3.5.7. PLASMINOGEN	47
3.5.8. A ₂ -ANTIPLASMIN	48
3.5.9. PROTEIN-C-AKTIVITÄT	49
3.5.10. APC-RESISTENZ	50
3.5.11. FREIES PROTEIN S UND PROTEIN-S-AKTIVITÄT	51
3.5.12. PROTEIN Z	53
3.5.13. FIBRINOGEN	54
3.5.14. PROTHROMBINFRAGMENT 1+2	55

3.6. ALTERS-GESTAFFELTE FAKTORENANALYSE	56
3.6.1. NULLHYPOTHESE ALTERSKOHORTENVERGLEICH.....	57
3.6.2. ALTERNATIVHYPOTHESE.....	57
3.7. FAKTORENDARSTELLUNG: ALTERSKOHORTEN	58
3.8. SCHWANGERSCHAFT UND GERINNUNGSÄNDERUNG	61
3.8.1. FAKTORENDARSTELLUNG SCHWANGERE IM VERGLEICH ZUM REFERENZWERTKOLLEKTIV	62
3.9. STATISTISCH SIGNIFIKANTE TESTUNGEN: ALTERSKOHORTENVERGLEICH.....	65
3.9.1. STATISTISCH SIGNIFIKANTE TESTUNGEN: SCHWANGERENVERGLEICH	67
3.10. GENETISCHE ANALYSE.....	68
4. DISKUSSION.....	69
4.1. DISKUSSION: ALTERSUNTERSCHIEDE	69
4.2. DISKUSSION: SCHWANGERENVERGLEICH.....	72
4.3. ZUSAMMENFASSUNG.....	73
4.4. FEHLERANALYSE.....	76
4.4.1. FEHLER IM RAHMEN DER PRÄKLINISCHEN PROZESSE.....	76
4.4.2. FEHLER IM RAHMEN INNERKLINISCHER PROZESSE.....	76
4.5. BEGRENZUNGEN DIESER DOKTORARBEIT/FRAGESTELLUNG:.....	77
4.6. AUSBLICK	78
5. LITERATURVERZEICHNIS	79
6. ETHIK-VOTUM.....	85
7. ANHANG	87
7.1. BLUTUNGSFRAGEBOGEN	87
7.2. AUFKLÄRUNGSBOGEN.....	88
7.3. LEBENSQUALITÄTSFRAGEBOGEN.....	91
7.4. AUSZUG AUS DER RICHTLINIE ZUR GEWINNUNG VON BLUT UND BLUTBESTANDTEILEN UND ZUR ANWENDUNG VON BLUTPRODUKTEN DER BUNDESÄRZTEKAMMER	96
8. DANKSAGUNG	102
9. LEBENS LAUF	103
9.1. PUBLIKATION/ABSTRACT	105

I. Abkürzungsverzeichnis

Auflistung der Abkürzungen in der Reihenfolge ihrer Nennung im Text

Von-Willebrand-Faktor (vWF)

Adenosindiphosphat (ADP)

Stickstoffmonoxid (NO)

Plättchenfaktor 3 (PF3)

Tissuefactor (TF)

Endothelzelle (EC)

Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

Tissue-type Plasminogen Activator (t-PA)

Urokinase-type Plasminogen Activator (u-PA)

Thrombomodulin (TM)

endothelialer Protein-C-Rezeptor (EPCR)

aktiviertes Protein C (APC)

tissue factor pathway inhibitor (TFPI)

Antithrombin (AT)

International Normalized Ratio (INR)

Prothrombinzeit-Ratio (PR)

aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

arterielle Verschlusskrankheit (AVK)

Prothrombinfragment 1+2 (F1+F2)

Interquartilabstand (IQR)

Standardabweichung (SD)

Altersgruppe (AG)

Schwangerenkohorte (G)

Koronare Herzkrankheit (KHK)

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade.....	6
Abbildung 2. Schematische Darstellung der intrinsischen Gerinnung.....	8
Abbildung 3. Schema der extrinsischen Gerinnung.....	10
Abbildung 4. Schema der Fibrinolyse 1.....	11
Abbildung 5. Schema der Fibrinolyse 2.....	12
Abbildung 6. Übersicht über Regulatoren und Ansatzpunkte in der Gerinnungskaskade.....	13
Abbildung 7. Schematische Darstellung einer Normalverteilung.....	19
Abbildung 8. Schematische Darstellung von nicht-normalverteilten Größen.....	19
Abbildung 9. Histogramm TPZ nach Quick.	41
Abbildung 10. Histogramm D-Dimer.....	42
Abbildung 11. Histogramm Faktor II.....	43
Abbildung 12. Histogramm Faktor V.....	44
Abbildung 13. Histogramm Faktor VII.....	45
Abbildung 14. Histogramm Faktor X.....	46
Abbildung 15. Histogramm Plasminogen.....	47
Abbildung 16. Histogramm α_2 -Antiplasmin.....	48
Abbildung 17. Histogramm Protein-C-Aktivität.....	49
Abbildung 18. Histogramm APC-Resistenz.....	50
Abbildung 19. Histogramm freies Protein S.	51
Abbildung 20. Histogramm Protein-S-Aktivität.....	52
Abbildung 21. Histogramm Protein Z.....	53
Abbildung 22. Histogramm Fibrinogen.....	54
Abbildung 23. Histogramm Prothrombinfragment 1+2.....	55

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Altersverteilung der Probanden.....	23
Tabelle 2. Parameter Arm- und Beutelabnahme.	39
Tabelle 3. Deskriptive Statistik der analysierten Faktoren.....	40
Tabelle 4. Deskriptive Statistik der TPZ nach Quick.....	41
Tabelle 5. Deskriptive Statistik des D-Dimer.....	42
Tabelle 6. Deskriptive Statistik des Faktor II.....	43
Tabelle 7. Deskriptive Statistik des Faktor V.....	44
Tabelle 8. Deskriptive Statistik des Faktor VII.....	45
Tabelle 9. Deskriptive Statistik des Faktor X.....	46
Tabelle 10. Deskriptive Statistik des Plasminogen.	47
Tabelle 11. Deskriptive Statistik des α 2-Antiplasmin.....	48
Tabelle 12. Deskriptive Statistik der Protein-C-Aktivität.....	49
Tabelle 13. Deskriptive Statistik der APC-Resistenz.	50
Tabelle 14. Deskriptive Statistik des freien Protein S und der Protein-S-Aktivität.....	51
Tabelle 15. Deskriptive Statistik des Protein Z.....	53
Tabelle 16. Deskriptive Statistik des Fibrinogen.	54
Tabelle 17. Deskriptive Statistik des Prothrombinfragmente 1+2.	55
Tabelle 18. Parameterdarstellung der Gerinnungsfaktoren und des Quick.....	58
Tabelle 19. Parameterdarstellung des Protein C, des freien Proteine S und Z und der Protein-S-Aktivität.....	59
Tabelle 20. Parameterdarstellung des Plasminogen, des D-Dimer, der Prothrombinfragmente 1+2 und des α 2-Antiplasmin.....	60
Tabelle 21. Parameterdarstellung des Quick und der Gerinnungsfaktoren bei Schwangeren.	62
Tabelle 22. Darstellung des Protein C, des freien Protein S, der Protein-S-Aktivität und des Protein Z bei Schwangeren.....	63
Tabelle 23. Darstellung der Prothrombinfragmente 1+2, des D-Dimer, des Plasminogen und des α 2-Antiplasmin bei Schwangeren.	64

1. Einleitung

1.1. Hämostaseologie

Der Begriff Hämostaseologie wurde als Beschreibung der Blutgerinnung und ihrer pathologischen Veränderungen im Jahr 1957 von Rudolf Marx geprägt und als „Lehre vom Stehen- und Steckenbleiben des Blutes“ definiert (Bruhn *et al.*, 2010; Pötzsch & Madlener, 2010).

Die Blutgerinnung bildet eine Schnittstelle verschiedenster medizinischer Disziplinen. Neben ihrer Bedeutung für die chirurgischen Fächer ist die Blutgerinnung ein wichtiger therapeutischer Angriffspunkt in der Neurologie, der Inneren Medizin sowie der Pädiatrie und ein Gegenstand intensiver Forschung.

1.1.1. Besonderheiten der hämostaseologischen Diagnostik

Während es beispielsweise in den chirurgischen und internistischen Disziplinen durch die körperliche Untersuchung eher möglich ist, Krankheiten zu diagnostizieren, gestaltet sich die Diagnosefindung in der Hämostaseologie auf ausschließlicher Grundlage des körperlichen Untersuchungsbefundes schwieriger. Daher ist die laborchemische Aufbereitung, neben Anamnese und physikalischem Befund, ein integraler Bestandteil der modernen hämostaseologischen Diagnostik. Die Laboranalyse ist insbesondere bei klinisch inapparenten Patienten von besonderer Bedeutung, da sich bei pathologischen Veränderungen weitreichende therapeutische Konsequenzen ergeben können. Aufgrund des enormen Einflusses auf das Leben des Patienten ist somit eine genaue Abgrenzung zwischen pathologischen und grenzwertig normalen Werten eines Parameters unerlässlich (Dörner & Deufel, 2013).

Dennoch erfolgt bislang die Gerinnungsdiagnostik einheitlich für alle Altersstufen und Geschlechter. Geschlechts- und altersspezifische Referenzwerte sind bislang nur unzureichend erarbeitet worden.

Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Gerinnungsparameter normalverteilt sind und welche Unterschiede in verschiedenen Alterspopulationen einer norddeutschen Stichprobe auftreten. Weiterhin wurde in dieser Stichprobe die Häufigkeit von laborchemischen Auffälligkeiten bei klinisch unauffälligen Probanden erfasst. Dies soll zur Verbesserung einer zielorientierten Gerinnungsdiagnostik beitragen.

1.1.2. Grundlagen der Blutgerinnung

Die im Folgenden beschriebenen Gerinnungsabläufe stellen das Gerinnungssystem in seinen Grundzügen dar. Verschiedene Parameter des Gerinnungssystems werden nicht oder nur grundlegend beschrieben, da diese Teil einer weiteren Untersuchung waren und in einer separaten Dissertation detailliert analysiert und dargestellt werden.

Das Gerinnungssystem lässt sich in verschiedene Komponenten unterteilen. Man unterteilt die Blutgerinnung in die thrombozytäre und die plasmatische Blutgerinnung. Bei der thrombozytären Blutstillung steht die Interaktion von Thrombozyten mit Gewebefaktoren sowie mit dem Endothel im Vordergrund, während es sich bei der plasmatischen Blutstillung um ein proteinbasiertes, selbstamplifizierendes, dynamisches Multienzymsystem handelt (Pötzsch & Madlener, 2010). Beide Systeme amplifizieren sich gegenseitig und besitzen die Gemeinsamkeit, dass eine exakte Balance zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren bestehen muss. Eine Imbalance kann zu blutungsfördernden (hämorrhagischen) oder gerinnungsfördernden (thrombotischen) Erkrankungen führen. Zur Einführung in die Komplexität der Hämostaseologie soll der folgende Abschnitt einen kleinen Überblick über bekannte Gerinnungserkrankungen geben.

Zu den bekanntesten und häufigsten hämorrhagischen Diathesen gehören die Hämophilie A und B, die mit einer verminderten Aktivität von Faktor VIII bzw. Faktor IX einhergehen und pathophysiologisch in den Bereich der plasmatischen Erkrankungen fallen (Barthels *et al.*, 2013; Bruhn *et al.*, 2010; Lechner, 2012). Neben diesen klassischen genetischen Erkrankungen, die mit dauerhaft veränderten Werten der Gerinnungsfaktoren einhergehen, kann es auch zu infektionsassoziierten akuten Gerinnungsveränderungen kommen; beispielsweise im Rahmen einer disseminierten intravasalen Gerinnung als Maximalvariante. Neben hämorrhagischen Erkrankungen gibt es Erkrankungen, die mit einer Disposition für thrombotische Ereignisse einhergehen und ebenfalls genetisch bedingt sein können. Zu den häufigsten Vertretern dieser Erkrankungsgruppe zählen die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-Mutation (Barthels *et al.*, 2013).

1.1.3. Thrombozytäre Blutgerinnung

Bei einer Verletzung des Endothels kommt es zu einem Kontakt von subendothelialer Matrix mit dem Blutstrom und folglich mit den Thrombozyten. Durch die freiliegenden Matrixproteine beginnt eine gegenseitige Aktivierung von Thrombozyten, subendothelialen Komponenten und Endothel (Bruhn *et al.*, 2010). Gleichzeitig wird die plasmatische Gerinnung aktiviert, wobei die plasmatische Gerinnung selbst verzögert einsetzt (Pötzsch & Madlener, 2010). Wesentlicher Faktor der Adhäsion von Thrombozyten an der Gefäßwand ist der Von-Willebrand-Faktor (vWF; Barthels *et al.*, 2013). Das multimere Protein befindet sich sowohl im Blutstrom als auch in der subendothelialen Matrix. Es bindet nach Verletzung des Endothels an die nun offenliegenden Kollagenfibrillen und kann so eine strukturelle Konformationsänderung durchlaufen, die eine Bindung an die Thrombozyten ermöglicht. Neben dem Von-Willebrand-Faktor gibt es weitere Zelladhäsionsmoleküle, die zur Anlagerung der Thrombozyten beitragen (cell adhesive molecules, CAM). Sie werden nicht nur in Endothelzellen, sondern in vielen weiteren Zellarten exprimiert (Plow *et al.*, 1986). Ihre genaue Funktion ist *in vivo* noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass sie als Liganden für Rezeptoren auf Thrombozyten fungieren. Hier seien beispielsweise Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ (Glykoprotein-IIb/IIIa), Glykoprotein-Ib, P-Selektin und ICAM-1 genannt (Bruhn *et al.*, 2010; Pötzsch und Madlener, 2010). Bei niedrigen Scherraten, die bei einer Gefäßverletzung mit niedriger Flussrate auftreten, reichen diese Moleküle für eine Adhäsion der Thrombozyten aus. Bei höheren Flussraten ist der vWF mit seinem Bindungskomplex erforderlich, um eine Adhäsion zwischen Thrombozyten und Endothel zu ermöglichen. Die Bindung des vWF erfolgt über den thrombozytären Glykoprotein-Ib-IX-Komplex, der mit ungefähr 25.000 Kopien pro Thrombozyt stark exprimiert wird und ebenfalls essenziell für die Verbindung und Aktivierung des Glykoproteins-IIb/IIIa ist (Arya *et al.*, 2003).

Auf die Adhäsionsprozesse folgt die mehrstufige Aktivierung der Thrombozyten. Diese geht mit einer Formänderung (shape change) und Ausbreitung (spreading) einher. Nach einer Adhäsion erfolgt ein energetisch aufwendiges Zusammenballen (clustering) der Thrombozyten zur Schaffung eines stabilen Fundamentes für die weitere Aggregation von Thrombozyten. Wesentlich verantwortlich hierfür ist der Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor (Parker & Gralnick, 1986). Fibrinogen kann durch seine bivalente Struktur jeweils einen Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor auf zwei benachbarten Thrombozyten binden (Bruhn *et al.*, 2010).

Die weitere Formänderung ist im Wesentlichen durch eine Kontraktion des Zytoskelettes bedingt, die zytosolische Granula in das thrombozytäre Zentrum transportiert. Die Formänderung erfolgt nach Aktivierung durch einen oder mehrere verschiedene Thrombozytenagonisten. Hierunter seien nur die Wesentlichsten wie Adenosindiphosphat (ADP), Kollagen, Arachidonsäure und Epinephrin genannt.

Über G-Protein-gekoppelte Signalkaskaden kommt es zu einer Änderung der Polarisierung der Thrombozytenmembran sowie zu einer Änderung des zytosolischen Calciumspiegels. Die konsekutive Reaktion des Thrombozyten beinhaltet eine Entleerung der nun zentralisierten Granula, die ebenfalls ADP als wichtigsten Aktivierungsliganden für weitere Thrombozyten enthalten. Durch die Ausschüttung von ADP wird die Aktivierung benachbarter Blutplättchen unterstützt, gleichzeitig erfolgt eine Signalverstärkung am ausschüttenden Thrombozyten im Sinne einer Eigenaktivierung. Neben ADP wird auch Thromboxan A₂ ausgeschüttet, welches ebenfalls den Aktivierungsprozess verstärkt und vasokonstriktorisch auf das Endothel wirkt. Insgesamt werden als gegenregulatorische Maßnahme bei der Aktivierung auch kontinuierlich vasodilatierende Mediatoren wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin ausgeschüttet, um eine überschießende Reaktion zu verhindern. Das aktivierte Thrombozytennetz wird letztlich primär irreversibel stabilisiert durch die oben genannte Bindung von Fibrin an den Integrin- $\alpha_{IIb}\beta_3$ -Rezeptor benachbarter Thrombozyten. Dies stellt die entscheidende thrombozytäre Reaktion dar, die ermöglicht, dass die Thrombozyten als Grundgerüst für den sich verzögert bildenden Fibrinthrombus über die plasmatische Gerinnung fungieren können. Die weitere thrombozytäre Blutstillung wird noch detaillierter in weiterführender Literatur beschrieben beispielsweise Bruhn et. al., 2010 mit „Hämostaseologie für die Praxis“ sowie Pötzsch & Madlener, 2010 mit „Hämostaseologie“.

1.1.4. Plasmatische Blutgerinnung

Die plasmatische Blutgerinnung wird in zwei Aktivierungssysteme mit gemeinsamer Endstrecke unterteilt. Beide Systeme beinhalten im Gegensatz zur thrombozytären Gerinnung keine direkten zellulären Bestandteile. Die Thrombusbildung erfolgt durch zirkulierende und im Gewebe enthaltene Komponenten. Diese Proteine werden Gerinnungsfaktoren genannt, die nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung mit römischen Ziffern benannt wurden. Sie werden als Proenzyme synthetisiert, die in eine aktive Form überführt und schließlich inaktiviert werden. Die nicht-aktivierte Form besitzt kein Suffix, die aktivierte Form wird durch ein an die römische Ziffer angehängtes „a“, die inaktivierte durch ein angehängtes „i“ angezeigt. Die Gerinnungsfaktoren liegen zunächst in nicht-aktivierter Form vor und bilden nach Aktivierung einen Enzymkomplex, der den nachfolgenden Gerinnungsfaktor mit Co-Faktoren aus dem nicht-aktiven Zustand in seine aktive Form umwandelt, wodurch eine kaskadenartige Aktivierung der Faktoren erfolgt. Folglich ist ein Gerinnungsfaktor erst selbst ein Substrat und fungiert für den darauffolgenden Faktor als aktivierendes Enzym. In der Rolle des Enzyms werden durch den Gerinnungsfaktor mehrere Substratmoleküle umgesetzt, mit der eine erste Verstärkung erzielt wird. Weitere Rückkopplungsmechanismen zur Amplifikation greifen später noch ein (Pötzsch & Madlener, 2010).

Neben den beschriebenen Gemeinsamkeiten unterscheiden sie sich in der Art der Aktivierung und teilweise im Ablauf der Serumproteinkaskade. Man unterscheidet dabei zwischen dem extrinsischen (exogenen) *Tissuefactor-Weg* (TF-Weg) und dem intrinsischen (endogenen) oder sogenannten *Kontaktweg* (Bruhn *et al.*, 2010). In Abbildung 1 ist eine schematische Darstellung des Ablaufs der verschiedenen Gerinnungskaskaden dargestellt.

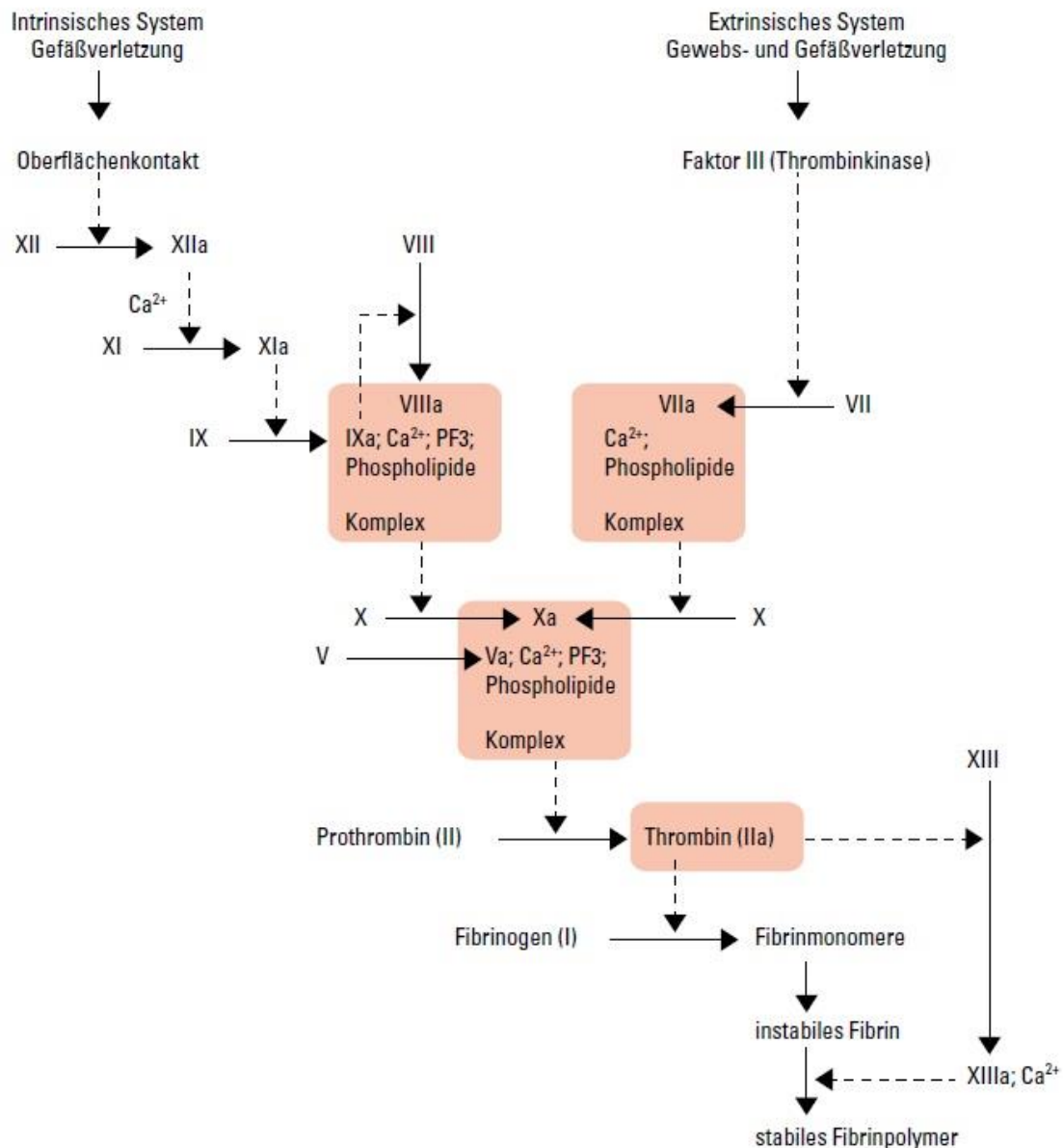


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade. Darstellung der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade mit Übergang in die gemeinsame Endstrecke. Die inaktivierten Gerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnung aktivieren sich gegenseitig nach Stimulus der extrinsischen bzw. intrinsischen Gerinnung letztlich mit dem Übergang in die gemeinsame Endstrecke. Ergebnis ist ein quervernetzter Fibrinthrombus. Plättchenfaktor 3 (PF3; MEDI-LEARN Skript Biochemie 6 Blut und Immunsystem, 8. Auflage, 2018, S. 26).

1.1.4.1. Intrinsischer Weg oder Kontaktweg

Der intrinsische Weg beginnt durch einen Kontakt von Faktor XII mit negativ geladenen Oberflächen. *In vivo* z.B. durch freiliegendes Kollagen bzw. *in vitro* durch Kontakt mit einem Reagenzglas. Der aktivierte Faktor XII setzt daraufhin Faktor XI in seine aktive Form um, dieser aktiviert dann Faktor IX. Faktor-IXa bildet mit Faktor VIIIa einen Komplex, der Faktor X in Xa umsetzt, der wiederum gemeinsam mit Faktor Va den Prothrombin-Aktivator Komplex bilden kann und damit den Schritt zur gemeinsamen Endstrecke mit dem extrinsischen Weg darstellt. Allerdings weisen Patienten, die an einem ausgeprägten Mangel von Faktor XII leiden, keine klinische Blutungsneigung auf, sodass aktuell nicht von einer großen Bedeutung dieses Weges ausgegangen wird. Es wird vermutet, dass beide Systeme *in vivo* zeitgleich ablaufen. Trotz Ermangelung der klinischen Relevanz bei Inhibition, besteht eine weitere Funktion des endogenen Weges in der Verstärkung der Gerinnung nach initialer Aktivierung des TF- bzw. extrinsischen Weges. Dies geschieht durch eine Aktivierung von Faktor XI und Faktor VII durch das dann vorhandene Fibrin (Kneser *et al.*, 2016). In Abbildung 2 ist der Ablauf des intrinsischen Weges dargestellt, beginnend nach der Aktivierung von Faktor IX. Insbesondere sei darauf hingewiesen, dass diese Abbildung die Selbstamplifikation des Gerinnungssystems herausstellt.

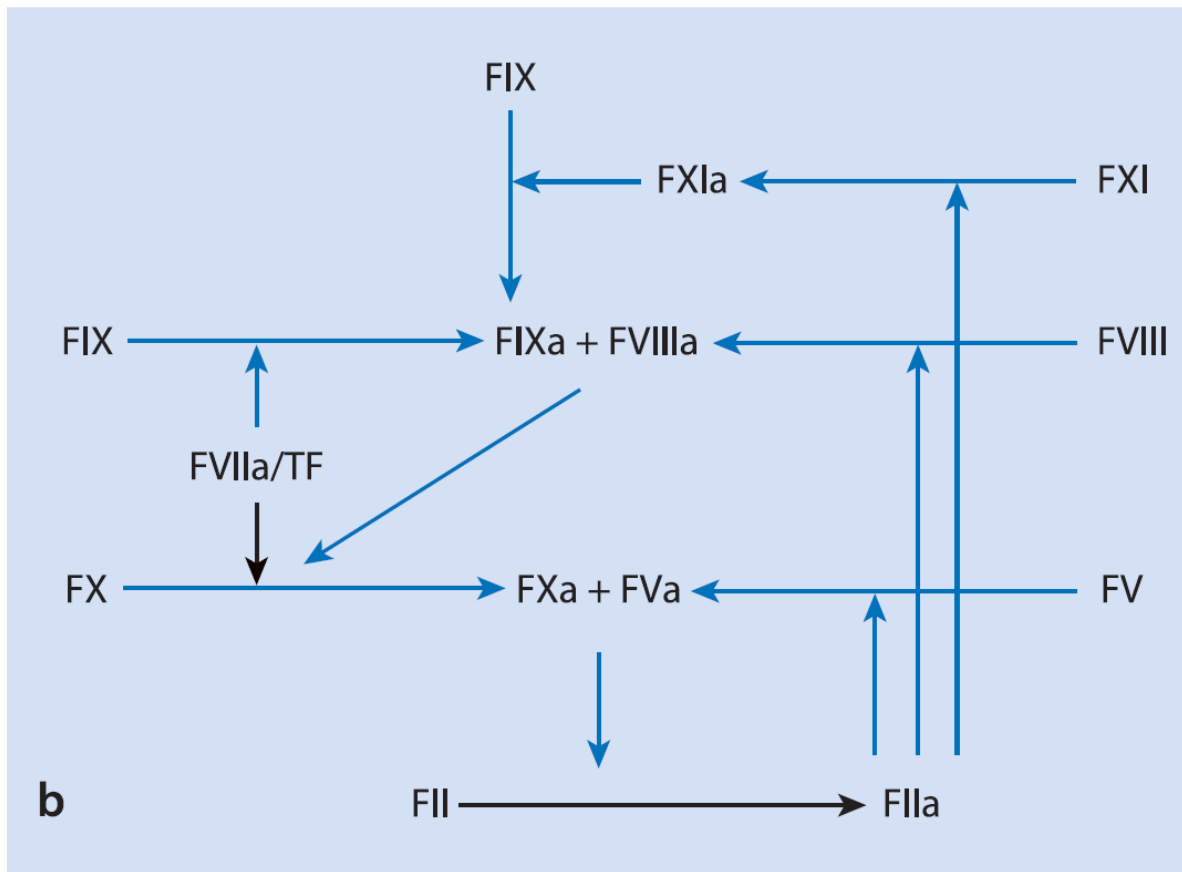


Abbildung 2. Schematische Darstellung der intrinsischen Gerinnung. Dargestellt sind der Beginn der intrinsischen Gerinnung mit der Aktivierung von Faktor IX mit nachfolgender Gerinnungskaskade, sowie eine Übersicht über die Bedeutung der Eigenaktivierung des Gerinnungssystems. Die blauen Pfeile kennzeichnen die Gerinnungsabläufe, die durch Amplifikation der Gerinnungsreaktionen zu einer Eigenaktivierung führen (Pötsch & Madlener, 2010, Hämostaseologie, S. 10).

1.1.4.2. Extrinsischer Weg oder TF-Weg

Eine Gefäßverletzung stellt das initiale Ereignis für die Aktivierung des extrinsischen Weges dar. Hierdurch kommen die zirkulierenden Gerinnungsfaktoren in Kontakt mit dem sogenannten *Tissuefactor*. Frühere Bezeichnungen für TF sind auch „Faktor III“ und „Gewebsthromboplastin“ (Pötzsch & Madlener, 2010). TF findet sich ubiquitär im Interstitium, sodass bei einer Gefäßverletzung mit Kontakt von Blutplasma mit extravasalen Strukturen automatisch der extrinsische Weg aktiviert wird. TF kann Faktor VII rasch in Faktor VIIa umwandeln und stark binden. TF stellt nach Bindung mit Faktor VIIa den stärksten Gerinnungsaktivatorkomplex dar (Bruhn *et al.*, 2010). In der Folge aktiviert der TF-Faktor-VIIa-Komplex zum einen direkt Faktor X zu Faktor Xa, zum anderen aktiviert er Faktor IX, welcher daraufhin Faktor VIII proteolytisch aktiviert. Faktor VIIIa und Faktor IXa bilden ebenfalls einen Aktivatorkomplex für Faktor X. Der so bereitgestellte Faktor Xa ist dann ebenfalls an der Proteolyse von Prothrombin zu Thrombin beteiligt, neben dem bereits durch den TF-Faktor-VIIa-Komplex aktivierten Faktor X. Des Weiteren aktiviert Thrombin selbst wieder Faktor V und amplifiziert so die eigene Aktivierung (siehe Abbildung 2). Thrombin wiederum spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere. Ist eine ausreichende Anzahl an Fibrinmonomeren geschaffen worden, werden diese durch den von Thrombin aktivierten Faktor XIII vernetzt und es entsteht ein stabiler Fibrinthrombus. Dieser ist stärker mechanisch belastbar und auch unempfindlicher gegenüber Plasmin (Bruhn *et al.*, 2010; Pötzsch & Madlener, 2010). In Abbildung 3 ist die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung durch Kontakt von TF mit Faktor VIIa mit der darauffolgenden primären, instabilen Thrombus-Bildung schematisch dargestellt.

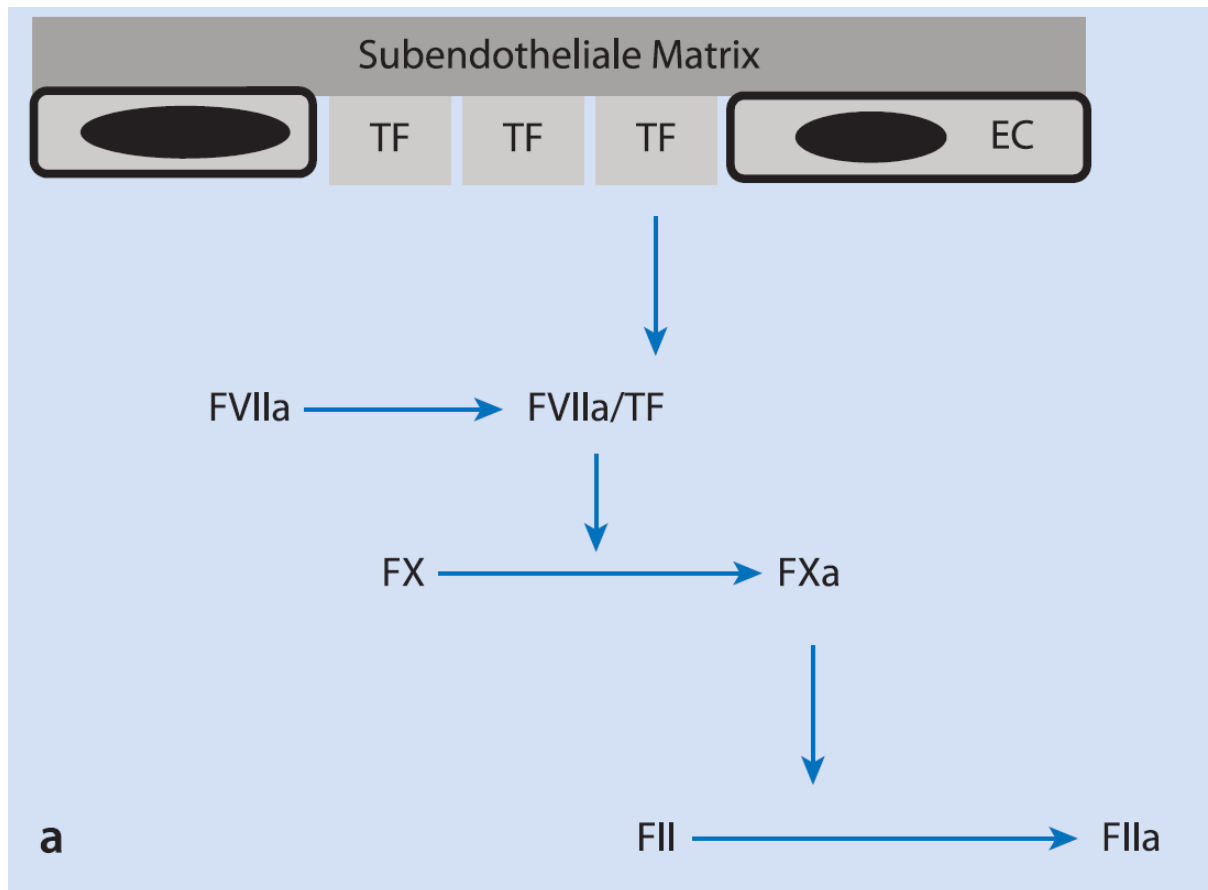


Abbildung 3. Schema der extrinsischen Gerinnung. Abgebildet ist eine vereinfachte Darstellung der Gerinnungsaktivierung durch Kontakt von Faktor VIIa mit TF, exprimiert durch Körpergewebe. Die daraus resultierende Gerinnungsaktivierung mit Produktion des initialen, instabilen Thrombinthrombus ist hier in der Übersicht dargestellt. In dieser Abbildung wird nur der grundlegende Ablauf gezeigt. Auf additive Faktoren und weitere Aktivierungskomplexe, wie in Abschnitt 1.1.4.2. beschrieben, wurde verzichtet. Endothelzelle (EC; Pötsch & Madlener, 2010, Hämostaseologie, S. 10).

1.1.4.3. Fibrinolyse

Die Fibrinolyse stellt den physiologischen Mechanismus zum Auflösen eines Gerinnsels dar. Nach erfolgter Gerinnungsbildung erfolgt die Auflösung vor allem durch das proteolytische Enzym Plasmin. Diese Serinprotease spaltet das polymerisierte Fibrin, aber auch Fibrinogen. Plasmin liegt zirkulierend im Blut als inaktive Vorstufe (Plasminogen) vor, welche für seine fibrinolytische Funktion aktiviert werden muss. Die Aktivierung erfolgt physiologisch lokal am Gerinnsel durch den Gewebetypaktivator (Tissue-type Plasminogen Activator, t-PA) aus dem Endothel und dem Urokinasetypaktivator (Urokinase-type Plasminogen Activator, u-PA), der vor allem oberflächengebunden vorliegt. Die Aktivität von t-PA erhöht sich in Anwesenheit von Fibrin um zwei Zehnerpotenzen, sodass eine physiologische Autoregulation vorliegt (Hoylaerts *et al.*, 1982). Die Aktivierung von Plasminogen wird im Wesentlichen durch den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) gehemmt (Rijken & Lijnen, 2009). Durch diesen Mechanismus wird eine fibrinolytische Aktivität lokal beschränkt (Barthels *et al.*, 2013; Bruhn *et al.*, 2010). In Abbildung 4 werden die entsprechenden Komponenten der Fibrinolyse dargestellt.

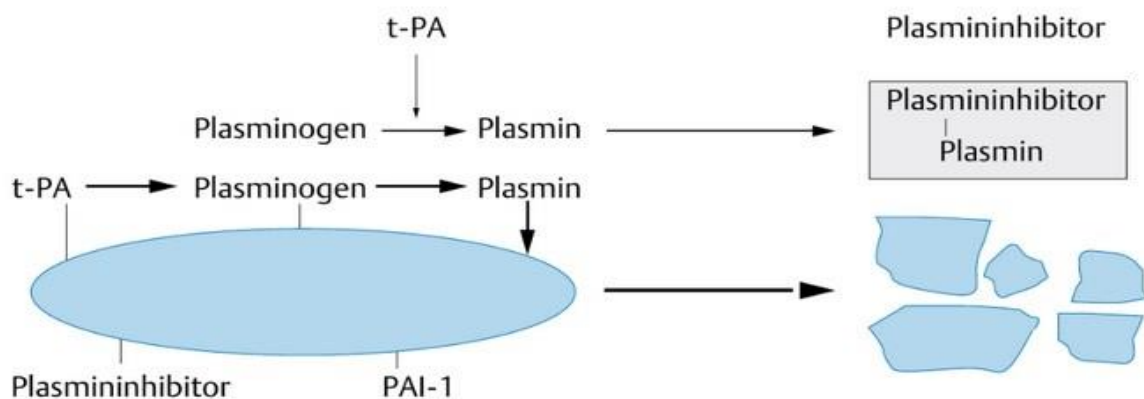


Abbildung 4. Schema der Fibrinolyse 1. Grundlegende Darstellung des Ablaufs der Fibrinolyse. Der Fibrinthrombus (blaues, intaktes Oval) wird nach Aktivierung von Plasminogen durch bspw. t-PA in Plasmin zunehmend aufgelöst. Um eine überschießende Reaktion zu verhindern, wird Plasmin in seiner Funktion unter anderem durch den Plasmininhibitor gehemmt (Barthels *et al.*, 2013, Das Gerinnungskompodium, S. 73).

Die Prozesse der Gerinnung und der Fibrinolyse laufen zeitgleich ab; neben der Wirkung von Plasmin auf Fibrin ist auch weiterhin Thrombin aktiv. Die Lyse von Fibrinogenketten erfolgt in immer kleinere wasserlösliche Spaltprodukte. Erste größere Fragmente können noch gerinnen, spätere kleinere Fragmente sind dazu nicht mehr in der Lage. In höherer Konzentration wirken sie sogar als Hemmer der Fibrinpolymerisation. Beim Fibrinabbau ergeben sich leichte Unterschiede zum Fibrinogenabbau. Die Quervernetzung durch Faktor XIIIa führt jeweils zur kovalenten Bindung zweier D-Fragmente von γ -Ketten des Fibrins. Nach Spaltung durch Plasmin entstehen so D-Dimere. Diese Neoantigene sind immunologisch messbar (Barthels *et al.*, 2013; siehe Abschnitt 2.4.2.). In Abbildung 5 wird der Fibrinogenkettenabbau sowie der Abbau eines quervernetzten Fibrinpolymers schematisch dargestellt.

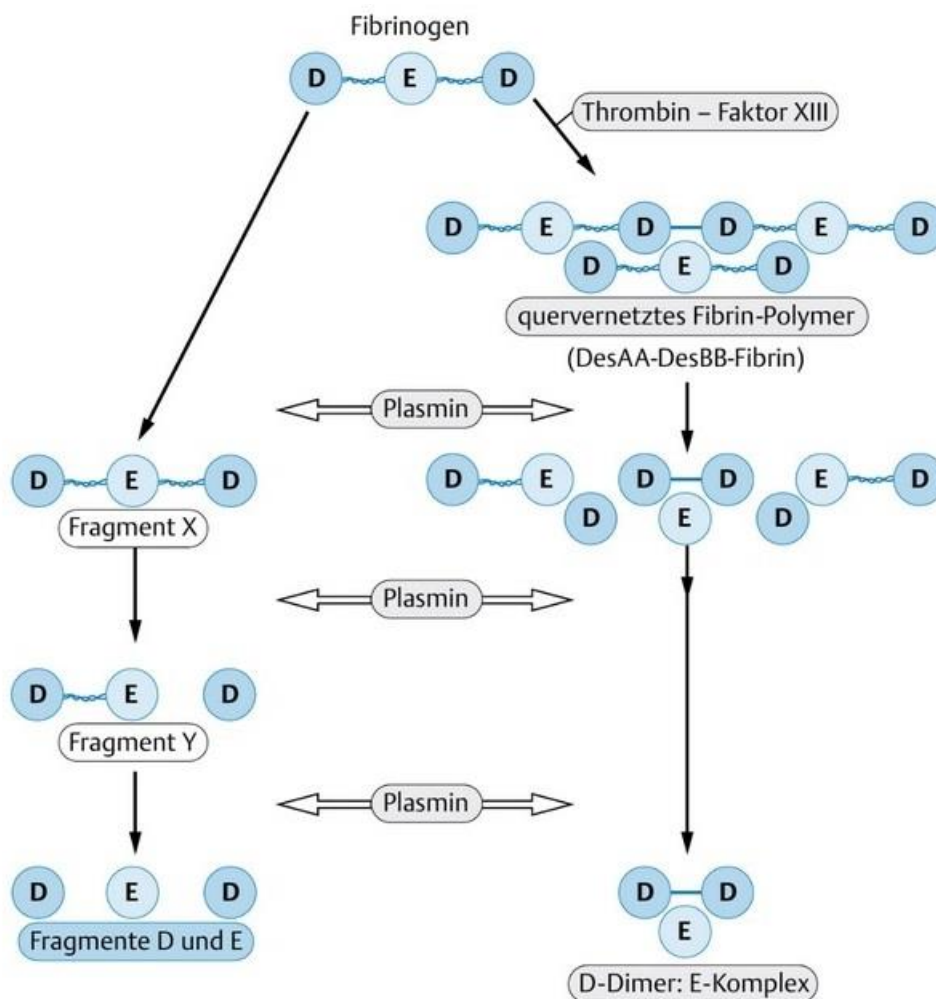


Abbildung 5. Schema der Fibrinolyse 2. Es wird die Plasmin-bedingte Lyse von quervernetztem Fibrin sowie von Fibrinogen schematisch dargestellt. Beim Abbau von quervernetztem Fibrin durch Plasmin entstehen im Unterschied zum Fibrinogenabbau durch die vorbestehenden kovalenten Bindungsfragmente sogenannte D-Dimere. Diese sind etablierte Gerinnungsparameter und messbar (siehe Abschnitt 1.1.4.2., sowie 2.4.2.; Barthels *et al.*, 2013, Das Gerinnungskompodium, S. 79).

1.1.5. Protein C

Das in der Leber und im Endothel synthetisierte Protein C ist wie Antithrombin ein antikoagulatorisches Glykoprotein. Es gehört zu den Vitamin-K-abhängigen Substanzen. Störungen in seiner Funktion gehen unter anderem mit einer erhöhten Rate von arteriellen Thrombosen einher. Im Folgenden soll die physiologische Funktion kurz dargestellt werden. Protein C wird durch Thrombin, das an Thrombomodulin (TM) gebunden ist, aktiviert. Dieser sogenannte Thrombin-Thrombomodulin-Komplex ist neben dem endothelialen Protein-C-Rezeptor (EPCR) der wesentliche Aktivator des Proteins C. Das aktivierte Protein C (APC) bildet nach seiner Aktivierung einen Komplex mit Protein S. Um seine hemmende Wirkung ausüben zu können, verhält sich Protein C wie Antithrombin als eine Serinprotease. Nachdem Protein C durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert wurde, inaktiviert es die aktivierten Faktoren Va und VIIIa und wirkt somit stark antikoagulatorisch (Barthels *et al.*, 2013; Bruhn *et al.*, 2010; Esmon, 2003). In Abbildung 6 werden verschiedene Regulationssysteme der Gerinnungskaskade schematisch dargestellt. Der Angriffspunkt des APCs soll so in seiner Funktion zur Inaktivierung von Faktor Va und VIIIa besser veranschaulicht werden.

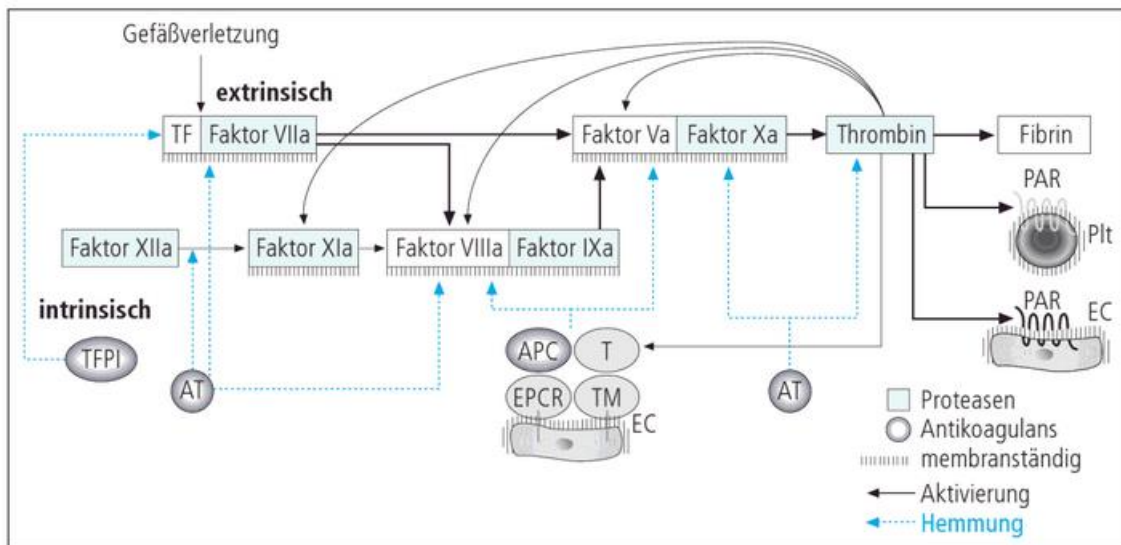


Abbildung 6. Übersicht über Regulatoren und Ansatzpunkte in der Gerinnungskaskade. Schematisch dargestellt sind die intrinsische und extrinsische Gerinnung mit gemeinsamer Endstrecke sowie verschiedene Regulationsmechanismen. Als Regulatoren ergeben sich neben dem in Abschnitt 1.1.5. beschriebenen APC, der tissue factor pathway inhibitor (TFPI) sowie Antithrombin (AT). In dieser Abbildung soll der Wirkort des APCs dargestellt werden (Bruhn *et al.*, 2010, Hämostaseologie für die Praxis, S. 15). Thrombin (T), Proteasaktivierter Rezeptor (PAR), Thrombozyt (Plt).

1.1.5.1. Protein-C-Mangel

Protein C ist als antikoagulatorisches Glykoprotein essenziell für die physiologische Blutgerinnung. Störungen in seiner Funktion gehen dementsprechend mit einer erhöhten Rate von Thrombosen einher (Svensson & Dahlback, 1994). 1981 wurde von Griffin und Kollegen das erste Mal eine angeborene Form beschrieben (Griffin *et al.*, 1981). In weiteren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass für einen angeborenen Protein-C-Mangel verschiedene genetische Defekte verantwortlich sind, mehrheitlich handelt es sich aber um einfache Basenaustauschmutationen (Reitsma *et al.*, 1995; Tait *et al.*, 1995). Insgesamt wird bei einem angeborenen Mangel zwei Formen unterschieden: Typ 1 oder Mangelvariante stellt eine verminderte Konzentration eines intakten Proteins dar. Bei diesem Typ sind Konzentration und Aktivität von Protein C gleichermaßen erniedrigt. Bei Typ II oder Dysvariante liegt ein qualitativer Defekt vor. Dieser führt zu hohen Konzentrationen mit erniedrigter Aktivität. Bei heterozygoten Trägern ohne klinische Auffälligkeiten liegt die Prävalenz bei ca. 1:250 (Miletich *et al.*, 1987). Bei den Familien dieser Träger zeigte sich keine Häufung von thrombembolischen Geschehen. Es zeigte sich in einer Untersuchung aber auch ein heterozygoter Typ, der klinisch auffällig war. Die Prävalenz lag hier bei ca. 1:1600 (Bertina, 1992). Die genetischen Veränderungen unterschieden sich nicht von anderen Patienten mit Protein-C-Mangel, allerdings wurden die Patienten oft durch weitere bestehende koagulatorische Veränderungen klinisch auffällig. Bei Patienten mit einer ersten Thrombose geht man von einem Risiko von 2-6 % aus, an einem Protein-C-Mangel zu leiden (Mateo *et al.*, 1997).

Die wenigen beschriebenen Fälle eines homozygoten Gendefektes, der zu einem ausgeprägten Protein-C-Mangel führt, zeigen sehr geringe Überlebenschancen. Es drohen eine disseminierte intravasale Koagulopathie sowie Purpura fulminans und rezidivierende massive Embolien in den ersten Lebenstagen (Barthels *et al.*, 2013; Goldenberg & Manco-Johnson, 2008).

1.1.6. Protein S

Einer der wichtigsten Vitamin-K-abhängigen Inhibitoren des Gerinnungssystems stellt das Glykoprotein Protein S dar. Es wird vor allem in der Leber und in Endothelzellen gebildet. Im Plasma liegt Protein S mehrheitlich gebundenen vor (Dahlbäck, 2011). Das ungebundene Protein S, auch „freies Protein S“ genannt, übernimmt die physiologische Rolle des Regulators der Gerinnung (Barthels *et al.*, 2013; Castoldi & Hackeng, 2008).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Protein S indirekt, während es an Protein C gebunden ist, die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa im Rahmen einer proteolytischen Hemmung inaktiviert (Castoldi

& Hackeng, 2008). Zudem hemmt es u.a. direkt die Aktivierung von Faktor X und Faktor II. Daraus resultiert, dass bei verminderter Aktivität bzw. einem quantitativen Mangel von Protein S eine überschießende Gerinnungsaktivität auftreten kann (Barthels *et al.*, 2013; Bruhn *et al.*, 2010).

1.1.6.1. Protein-S-Mangel

Der angeborene Protein-S-Mangel wird autosomal dominant vererbt und wurde erstmalig im Jahr 1984 beschrieben (Borge *et al.*, 1997; Comp *et al.*, 1984). Bei dem angeborenen Mangel an Protein S besteht ein erhöhtes Thromboserisiko (Comp *et al.*, 1984; Kate & van der Meer, 2008). Bei zusätzlichen Risikofaktoren, beispielsweise Antiphospholipidantikörpern, operativen Eingriffen oder während einer Sepsis, steigt das Risiko für eine Thrombose weiter (Mahmoodi *et al.*, 2010). Es gibt neben einer familiären Häufung von thrombotischen Ereignissen keinen klinischen Leitbefund, der auf einen Protein-S-Mangel hinweist. Dies erschwert die Diagnosestellung. Der Protein-S-Mangel wird in 3 Formen unterteilt: Typ I (quantitativer Typ) beschreibt einen absoluten Mangel an intaktem Protein S (gebunden und frei). Der erniedrigte Serumspiegel bewirkt eine erniedrigte Protein-S-Aktivität. Beim Typ II ist die Protein-S-Aktivität erniedrigt. Im Serum liegt allerdings eine höhere Konzentration von freiem und gebundenem Protein S vor. So ist die klinische Relevanz des Typ II fraglich (Alhenc-Gelas *et al.*, 2010). Beim Typ III ist die Konzentration von freiem Protein S erniedrigt, ebenso die Protein-S-Aktivität, allerdings bei normaler Gesamtkonzentration von Protein S (Barthels *et al.*, 2013). Bei gleicher Mutation im PROS1-Lokus kommen Typ III und Typ I häufig in derselben Familie vor (Simmonds *et al.*, 1997). Das Thromboserisiko beider Typen ist gleich hoch (Castoldi *et al.*, 2010). Die Prävalenz des angeborenen Protein-S-Mangels, ungeachtet des Typs, ist für die Normalbevölkerung nicht exakt bekannt. Allerdings wird bei Patienten mit venösen Thrombembolien eine Prävalenz von 5% angegeben, bei jüngeren Stichproben eine Prävalenz von 15%. Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte ein thrombembolisches Ereignis vor dem 55. Lebensjahr (Kate & van der Meer, 2008). Bei begleitenden thrombophilen Veränderungen verstärkt sich die Thromboseneigung. Klinisch verdächtig für einen Protein-S-Mangel sind neben der anamnestisch familiären Vorbelastung auch vermehrt atypische Thromboselokalisationen wie Mesenterialvenen-, Hirnvenen- oder Zentralvenenthrombosen. Insgesamt stellen aber die tiefe Beinvenenthrombose sowie die Lungenarterienembolie die häufigsten zur ärztlichen Vorstellung führenden Manifestationen dar. Homozygote Protein-S-Mangel-Erkrankungen sind in der Regel ohne Therapie nicht mit dem Leben vereinbar (Bruhn *et al.* 2010; Mahasandana *et al.*; 1990).

1.1.7. APC-Resistenz und Faktor V-1691G>A-Mutation

Die Resistenz gegen aktiviertes Protein C ist als ausbleibende Gerinnungszeitverlängerung in Gerinnungstests nach *in-vitro* Zugabe von aktiviertem Protein C definiert (Walker & Jennings, 2009). Insgesamt stellt die APC-Resistenz den häufigsten Risikofaktor für eine angeborene Thrombophilie dar. In 95% der Fälle handelt es sich um einen Basenaustausch im Gen des Gerinnungsfaktors V an der Stelle 1691G>A (Barthels *et al.*, 2013; Bertina *et al.*, 1994). Durch die Punktmutation kann das APC die Spaltungsstelle in Faktor Va nicht mehr erkennen, was zu einer vermehrten Bildung von Thrombin führt. Des Weiteren verliert Faktor Va seine Co-Faktor-Fähigkeit zur Inaktivierung von Faktor VIIIa. Diese Mutation wird autosomal dominant vererbt. Als weitere mögliche Ursachen für eine APC-Resistenz sind die Faktor-V-Cambridge und Faktor-V-Hongkong-Mutation zu nennen. Trotz der laborchemischen Auffälligkeit gehen die Mutationen nicht mit einer vermehrten Thromboseneigung einher (Norström *et al.*, 2002). Definitionsgemäß ist bei der Faktor-V-1691G>A-Mutation von einem Polymorphismus bei einer Prävalenz von 3-7% in der kaukasischen Bevölkerung zu sprechen. Üblicherweise wird aber der Ausdruck Faktor-V-Leiden-Mutation verwendet. In asiatischen bzw. afrikanischen Bevölkerungsgruppen tritt diese Mutation nicht auf (Barthels *et al.*, 2013). Bei einer heterozygoten Mutation besteht ein 5-fach erhöhtes Thromboserisiko gegenüber Probanden ohne diesen Defekt. Bei homozygoter Mutation besteht ein 50-fach höheres Risiko (Rosendaal *et al.*, 1995). Die Häufigkeit in der Bevölkerung weist darauf hin, dass von der heterozygoten, alleinigen Veränderung ein insgesamt geringes Thromboserisiko ausgeht. Allerdings steigt bei weiteren thrombophilen Veränderungen das Risiko für das Auftreten einer Thrombose rapide an, beispielsweise in Kombination mit einem zusätzlichen heterozygoten Faktor-V-Mangel (Greengard 1995; Simioni *et al.*, 1997). Bei Bestehen einer heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation in Kombination mit einem Mangel an Antithrombin, Protein C oder Protein S liegt die Wahrscheinlichkeit für das Erleiden einer Thrombose zwischen 73% und 92% (Seligsohn & Lubetsky, 2001). Ferner kann es zu einer „erworbenen“ APC-Resistenz kommen, z.B. durch Einnahme von Ovulationshemmern oder durch eine Schwangerschaft (Barthels *et al.*, 2013).

1.1.8. Faktor V und Faktor-V-Mangel

Faktor V ist, wie bereits beschrieben, ein essenzieller Bestandteil der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung (siehe Abschnitt 1.1.4.1. und 1.1.4.2., sowie Abbildung 1). Er hat neben der prokoagulatorischen Funktion als Akzelerationsglobulin in Form des Prothrombinaktivatorkomplex in Bindung mit Faktor Xa auch eine antikoagulatorische Funktion. Antikoagulatorisch ist er indirekt durch den Verlust der amplifizierenden Wirkung nach Abbau durch Protein S, und nach Abbau als antikoagulatorischer Faktor V tätig (Faktor Vac; Asselta *et al.*, 2006; Barthels *et al.*, 2013). Die Prävalenz des angeborenen Faktor-V-Mangels liegt schätzungsweise bei 5:10.000.000. Der Defekt wird autosomal rezessiv vererbt. Der Faktor-V-Mangel geht in Kombination mit der Faktor-V-Leiden-Mutation mit erhöhten Thromboseraten einher (Barthels *et al.*, 2013; Greengard, 1995; Simioni *et al.*, 1997; Vos, 2006).

1.1.9. Prothrombin und Prothrombin-Genmutation G20210G>A

Prothrombin gehört zu den Vitamin-K-abhängigen Faktoren und ist ein bedeutender Bestandteil der gemeinsamen Endstrecke (siehe Abschnitt 1.1.4.1. sowie Abschnitt 1.1.4.2.). Als Vorstufe von Thrombin wird es hauptsächlich von den Hepatozyten gebildet. Funktionsänderungen oder Veränderungen des Prothrombinspiegels können mit erheblichen Komplikationen einhergehen. Bei einem erhöhten Prothrombinspiegel kommt es zu höheren Raten von Thrombosen, bei einem erniedrigten Spiegel zu einer vermehrten Blutungsneigung (Lancellotti und Cristofaro, 2009; Meeks & Abshire, 2008). Die Prothrombin-Genmutation FII-G20210G>A ist die zweithäufigste angeborene Thrombophilie mit einer Prävalenz von etwa 2% in der kaukasischen Bevölkerung (Poort *et al.*, 1996). Nach Margaglione und Grandone (2011) liegt die Häufigkeit bei 2,7%. Sie geht mit erhöhten Prothrombin-Spiegeln einher (Ceelie *et al.*, 2004). Bei heterozygoter Mutation zeigte sich ein 2- bis 6-fach erhöhtes Thromboserisiko (Barthels *et al.*, 2013). Bei einem Kollektiv mit thrombembolischen Ereignissen liegt die Prävalenz bei 7%, bei einem Hinweis auf eine hereditäre Thrombophilie bei 16% (Seligsohn & Lubetsky, 2001). Auch bei dieser Veränderung steigt das Risiko für Thrombembolien, wenn weitere Risikofaktoren vorhanden sind, beispielsweise in Kombination mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation. Hierbei zeigen sich eine höhere Rezidivrate und ein höheres Thromboserisiko (Stefano *et al.*, 1999). Weitere Risiken bilden beispielsweise eine Ovulationshemmer-Einnahme sowie eine Schwangerschaft (Barthels *et al.* 2013; Grandone *et al.*, 1998).

1.2. Statistische Grundlagen

1.2.1. Referenz- bzw. Normalwerte

Um Messwerte aus laborchemischen Analysen richtig einordnen und im klinischen Kontext bewerten zu können, werden Referenzintervalle benötigt. Sie erlauben dem klinisch tätigen Arzt, pathologische von physiologischen („normalen“) Werten zu unterscheiden. Aktuell wird der Terminus „Normalwert“ weitestgehend verlassen und durch die Bezeichnung „Referenzwert“ abgelöst. In diesem Zusammenhang wird auch von „Referenzintervallen“ bzw. „Referenzgrenzen“ gesprochen (Dörner & Deufel, 2013). Um Referenzgrenzen zu erstellen, wird ein ausreichend großes, „normales“, d.h. als gesund definiertes Kollektiv, mit bekannter Ethnie sowie Geschlecht und Alter benötigt, da die letztlich erstellten Werte davon abhängig sein können. Des Weiteren ist es notwendig, dass die Messmethode, die zur Bestimmung der Referenzgröße aus dem akquirierten Kollektiv genutzt wird, große Präzision und eine niedrige Fehlerquote aufweist und so eine möglichst exakte Messung ermöglicht. Zur Erstellung der Referenzstichprobe gibt es zwei verschiedene Herangehensweisen, die induktive und die deduktive Methode. Bei der induktiven Herangehensweise wählt man Personen aus einer spezifischen Population, z.B. Blutspender oder Krankenhauspersonal aus. Zusätzlich wird die Population unter der entsprechenden Fragestellung selektiert, indem man für die Zielgröße verzerrende Probanden aus dem Pool der rekrutierbaren Probanden entfernt. Dies erfolgt durch Untersuchungen bzw. Anamnesen, sodass schon bekannt Erkrankte die Referenzwerte nicht beeinflussen. Bei der deduktiven Methode werden unspezifische Probanden untersucht. In der Retrospektive wird dann das Kollektiv der „Nichtkranken“ ermittelt. Zur Verwendbarkeit von Referenzwerten, die natürlich nur einer Messmethode entsprechen, ist es von besonderer Wichtigkeit, dass mit optimierten Standardmethoden gearbeitet wird (Dörner & Deufel, 2013).

1.2.2. Normalverteilung und biologische Problematik

Bei biologischen Werten verschiedener Individuen findet sich häufig keine Normalverteilung. Bei einer Normalverteilung wären das arithmetische Mittel und der häufigste Wert (Modalwert) identisch. Aufgrund der Symmetrie einer Normalverteilung, gespiegelt am Mittelwert, wäre eine Standardabweichung eine ausreichende Methode zur Darstellung der Streuung (siehe Abbildung 7). Mit realen Werten ergibt sich oft ein komplizierteres statistisches Bild, z.B. eine log-normale, bimodale oder komplexe Verteilung (siehe Abbildung 8). Dabei werden zur Streuungsangabe üblicherweise Perzentile als Referenzgrenzen dargestellt (Dörner & Deufel, 2013).

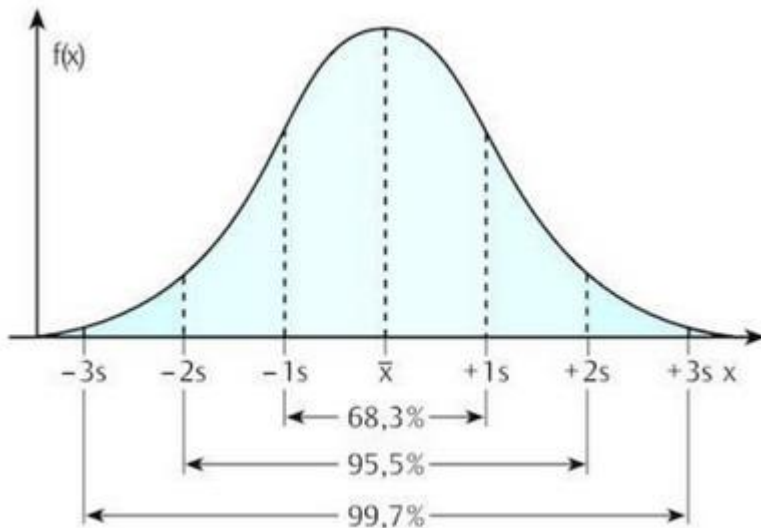


Abbildung 7. Schematische Darstellung einer Normalverteilung. In dieser Darstellung beschreibt die Y-Achse die Häufigkeit, die X-Achse den gemessenen Wert. Das arithmetische Mittel bezeichnet \bar{x} . Mit S wird die Standardabweichung bezeichnet (Dörner, 2013, Klinische Chemie und Hämatologie, S. 66).

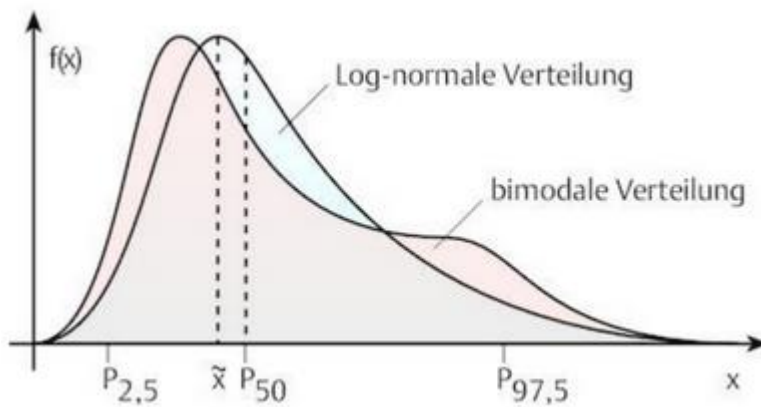


Abbildung 8. Schematische Darstellung von nicht-normalverteilten Größen. Auf der Y-Achse wird die Häufigkeit des gemessenen Wertes dargestellt, auf der X-Achse der gemessene Wert. Definierte Perzentile, die eine definierte Menge der verteilten Werte enthalten, sind mit „P“ gekennzeichnet. Üblicherweise werden bei nicht-normalverteilten Größen die 2,5%- und 97,5%-Perzentile angegeben (Dörner, 2013, Klinische Chemie und Hämatologie, S. 66).

Es ist üblich, für normalverteilte Messwerte 95,5% der Werte für die Ermittlung von Referenzwerten zu verwenden. Bei normalverteilten Größen entspricht dies dem 2-Standardabweichungs-Intervall.

Eine Standardabweichung ist als Quadratwurzel der Varianz definiert.

$$(1) \sigma x := \sqrt{\text{Var}(x)}$$

Bei komplexen Verteilungen werden, wie auf Abbildung 8 zu sehen, Perzentilen verwendet. Es werden generell die 2,5% Perzentile als untere Referenzgrenze und die 97,5% Perzentile als obere Referenzgrenze verwendet und anstatt des Mittelwertes die 50%-Perzentile (Dörner & Deufel, 2013).

1.2.3. Weitere verwendete statistische Methoden

Zur Überprüfung der Normalverteilung einer Stichprobe stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Für kleinere Stichproben ($n < 50$) wird beispielsweise der Shapiro-Wilk-Test verwendet. Da es sich bei dieser Stichprobe um ein deutlich größeres Kollektiv handelt ($N = 1011$), wurde der Kolmogoroff-Smirnoff-Test verwendet. Dieser Test überprüft die Abweichung einer gewählten empirischen Verteilung gegenüber einer Verteilungsfunktion einer Normalverteilung und dient unter anderem dazu, festzulegen, welche Testverfahren für die weitere Analyse zur Verfügung stehen. Denn bei einigen Testverfahren besteht die Bedingung, dass die Stichprobe normalverteilt ist. Mit dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test lassen sich somit einige parametrische Testverfahren ausschließen, die eine Normalverteilung zur Bedingung hätten. Das Signifikanzniveau für diesen Test liegt üblicherweise bei 0,05. Somit ist die Nullhypothese bei Anwendung dieses Testes abzulehnen, wenn man einen p-Wert von $< 0,05$ erhält. Die Nullhypothese besagt dementsprechend, dass die Stichprobe normalverteilt ist. Daraus folgt, dass bei p-Werten $< 0,05$ die Stichprobe nicht normalverteilt ist. In diesen Fällen sind vordringlich nicht-parametrische Testverfahren zu verwenden, um weitere Korrelationen zu untersuchen (Nachtigall & Wirtz, 2013).

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test überprüft die Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen. Das Vorgehen basiert darauf, dass nach Festlegen eines Signifikanzniveaus die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen oder noch größeren Unterschiedes berechnet und daraus eine Entscheidung darüber getroffen wird, ob die Nullhypothese oder die Alternativhypothese anzunehmen ist. Dieser Test kann auch zur Evaluation von Daten bei Patienten und Kontrollgruppe verwendet werden; in diesem Fall kann es der Überprüfung des Vergleichs einzelner Merkmale innerhalb der Stichprobe gegen andere Anteile der Stichprobe dienen. Beispiele dafür wären die Gegenüberstellung

von Rauchern und Nicht-Rauchern oder von oraler und nicht-oraler Kontrazeption (Nachtigall & Wirtz, 2013).

Der Kruskal-Wallis-Test stellt ebenfalls ein Testverfahren dar, das ähnlich dem Wilcoxon-Test eine Stichprobe auf Ihre zentrale Tendenz überprüft. Allerdings erlaubt der Kruskal-Wallis-Test einen Vergleich von mehreren Stichproben gegeneinander (Nachtigall & Wirtz, 2013).

Ein Problem des Wilcoxon- sowie des Kruskal-Wallis-Tests stellt die verminderte Aussagekraft dieser Testverfahren dar, da diese lediglich die Unterschiede zwischen den Stichproben(-anteilen) darstellen.

Bei mehrfachen Tests der Alternativhypothese gegen die Nullhypothese steigt insbesondere im Rahmen des Kruskal-Wallis-Tests sowie des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art. Dieser beschreibt die fälschliche Annahme der Alternativhypothese anstelle des korrekten Beibehaltens der Nullhypothese. Beispielsweise könnte über eine ausreichend häufige Testung eine Annahme fälschlicherweise übernommen werden. Die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 1. Art lässt sich durch die Bonferroni-Korrektur reduzieren, da diese die Anpassung des Signifikanzniveaus an die Häufigkeit der Testung ermöglicht (Nachtigall & Wirtz, 2013).

2. Material und Methoden

2.0. Ethik-Votum

Die vorliegende Arbeit wurde entsprechend den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 1964 und seinen Modifikationen durchgeführt. Ein entsprechendes Ethik-Votum der Universität zu Münster liegt vor (Aktenzeichen 2008-161-f-S vom 23.04.2009, siehe Abschnitt 6., S. 85-86). Zudem liegt das schriftliche Einverständnis aller Patienten bzw. der Probanden der Blutspende vor, ihre Daten in anonymisierter Form zu Studienzwecken zur Verfügung zu stellen.

2.1. Studienkollektiv

Zur Probandenakquise wurde ein induktives Probandenkollektiv verwendet, welches aus den Blutspendern des Blutspendezentrums im „Citti-Park“ des UKSH requiriert wurde. Für das Kollektiv war von besonderer Bedeutung, Männer und Frauen verschiedener Altersstufen in nahezu gleicher Verteilung zu akquirieren, um eine ausreichende Homogenität des Kollektivs und insbesondere eine Altersdifferenzierung zu erreichen.

Für das Gesamtkollektiv unterzogen sich vom 03.06.2014 bis 04.03.2015 insgesamt 1011 Spender der Blutabnahme. Dabei nahmen insgesamt 474 Frauen und 537 Männer als Probanden teil. Das Durchschnittsalter lag bei 37,5 Jahren. Die Alterskohorte mit der höchsten Anzahl von Probanden, war die Kohorte der 20- bis 25-jährigen Blutspender (siehe Tabelle 1). Davon nahmen mindestens 29 Spender mutmaßlich zweimal an der Studie teil (identisches Geburtsdatum und Blutgruppe) und wurden aus dem Kollektiv entfernt. Die genauen Einschränkungen bezüglich Aufnahme und Ausschluss der Probanden in die Studie werden in Abschnitt 2.2. sowie Abschnitt 2.3. beschrieben.

Altersverteilung in Jahren	Insgesamt: 1011
18-20	40
20-25	229
25-30	174
30-35	90
35-40	69
40-45	54
45-50	99
50-55	101
55-60	83
60-65	49
65-70	22
70-75	1

Tabelle 1. Altersverteilung der Probanden.

2.2. Spenderanforderungen und Aufnahme- und Ausschlusskriterien

Die Aufnahme in die Studie wurde an die Bedingung gekoppelt, dass der Proband in der Blutspende des UKSH Kiel ein registrierter Spender war, es sich folglich nicht um eine Erst-Spende handelte. Dies sollte sicherstellen, dass der Proband bereits mindestens einmalig physisch sowie laborchemisch untersucht worden war, bevor er zur erneuten Spende vorstellig wurde. Auch ermöglichte dieses Vorgehen, viele bereits als „krank“ zu definierende Blutspender aus dem Kollektiv auszuschließen. Dabei wurden die internen Arbeitsanweisungen angewendet, die den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts sowie den Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts mit Ihren Hinweisen über Blutspenden und Transfusionssicherheit entsprechen (siehe Anhang, Abschnitt 7.4.). Ein wichtiger herauszustellender Punkt ist, dass die Spender, mit Ausnahme derer, die einmal täglich Acetylsalicylsäure 100mg einnahmen, bei Einnahme anderer Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen von der Spende ausgeschlossen wurden. Durch diese Maßnahme wurde eine Medikamenteneinnahme als Einflussgröße auf die Gerinnungsparameter minimiert. Zusätzlich erhielten die Patienten einen Blutungsfragebogen, auf dem Vorerkrankungen, Nationalität und Gerinnungserkrankungen in der Familie vermerkt werden sollten (siehe Anhang, Abschnitt 7.1.).

Norddeutsche, bei denen heterozygote Veränderungen wie z.B. ein Protein-C-Mangel oder eine APC-Resistenz vorliegen, sind nicht von der Blutspende ausgeschlossen, sodass keine genetische Vorselektion von epidemiologisch relevanten Erkrankungen innerhalb des Probandenpools stattfand. Als Ausnahme sind lediglich die notwendigen Sicherheitsanforderungen für Blutspender mit Ausschluss ungeeigneter, d.h. beispielsweise an einer Infektionskrankheit leidender, Spender zu nennen. Durch den bestehenden, bereits untersuchten Spenderstatus lässt sich der Spenderpool als klinisch unauffälliger, gesunder, norddeutscher Probandenpool verstehen. Für die genaue Auflistung von Sperrgründen wird an dieser Stelle auf die internen Arbeitsanweisungen des Instituts für Transfusionsmedizin des UKSH Kiel nach den Vorgaben des Paul-Ehrlich-Instituts (siehe Anhang, Abschnitt 7.4.) verwiesen.

Zusammenfassend waren die Aufnahmekriterien identisch mit den Zulassungsbedingungen zur Blutspende bei regelmäßigen Blutspendern. Hinzu kommen das Ausfüllen eines Blutungs- und eines Lebensqualitätsfragebogens sowie das Unterzeichnen der entsprechenden Freigabe zur genetischen Untersuchung des gewonnenen Blutes.

Entsprechend gespiegelt stellen sich die Ausschlusskriterien zur Aufnahme in das Studienkollektiv dar. Ausgeschlossen von der Teilnahme waren erstmalige Blutspender, da bei ihnen bisher keine entsprechenden Eingangsuntersuchungen zum Ausschluss relevanter Sperrgründe stattgefunden hatten. Ferner wurden, wie in Abschnitt 2.1. aufgelistet, mutmaßlich mehrfache Teilnehmer und nicht-Kaukasier aus dem Kollektiv entfernt. Die Kohorte, die erst nach Abschluss der Untersuchungen aus dem Referenzkollektiv entfernt wurde, waren Probanden, bei denen ein Verdacht auf eine Thrombophilie bzw. Hämophilie laborchemisch festgestellt wurde. Diese wurden in Abhängigkeit ihrer auf den Fragebögen vermerkten Wünsche kontaktiert.

2.3. Spendenablauf und Blutabnahme

Wenn sich ein Blutspender mit der Teilnahme einverstanden erklärte (Aufklärungsbogen siehe Anhang, Abschnitt 7.2.), erfolgte nach Ausschluss eventueller Sperrgründe die Aufnahme in die Studie. Der Spender bekam daraufhin zwei Fragebögen zum Ausfüllen (siehe Anhang, Abschnitt 7.1. und 7.3.). Bei dem ersten Fragebogen handelte es sich um einen Gerinnungsfragebogen, der eine erweiterte Eigen- und Familienanamnese beinhaltetete. Darin wurden neben probandenbezogene Daten wie Größe und Gewicht mitunter auch aufgetretene hämophile und thrombotische Ereignisse (Thrombosen, Apoplex, Myokardinfarkt) beim Probanden oder in dessen Familie evaluiert. Ferner beinhaltetete der

Fragebogen die Kategorien Rauchverhalten, Blutgruppe (bzw. Blutgruppenkenntnis), hormonelle Kontrazeption sowie stattgefundenen Aborte.

Der zweite Fragebogen beinhaltete keine spezifische hämostaseologische Fragestellung, sodass dieser nur zur Komplettierung in dieser Arbeit angeführt wird. Der standardisierte Fragebogen evaluierte die subjektiv empfundene Lebensqualität im vergangenen Zeitabschnitt von vier Wochen. Bei dem Fragebogen handelte es sich um den HL-QR 340-Fragebogen (siehe Anhang, Abschnitt 7.3.).

Nach dem Ausfüllen der Fragebögen erfolgte die peripher venöse Punktion zur Abnahme des Blutes für die Blutspende. Während einer Blutspende wird nicht das gesamte Blut im Spendebeutel gesammelt, sondern es befindet sich ein weiteres, ca. 50ml fassendes Reservoir in einem vorgeschalteten Beutel. Aus diesem Beutel werden bei jedem Blutspender die nötigen Blutentnahmen für den infektiologischen Ausschluss von u.a. HIV gewonnen. Aus dem für Monovetten adaptierbaren Beutel erfolgte die Abnahme der Proben für die Studie. Für die Studie wurden Kunststoff S-Monovetten® der Firma Sarstedt aus Nümbrecht verwendet. Bei der genetischen Untersuchung wurde eine Kunststoff-S-Monovette® mit 3,4 ml Fassungsvermögen mit einer K3-EDTA 1,6 mg/ml Blut Präparierungskonzentration laut Herstellerangaben genutzt. In der Faktorenanalyse wurde einerseits die S-Monovette® mit 4,3 ml Fassungsvermögen mit 3,2% Citrat entsprechend der Tri-Natriumcitrat-Lösung mit einer Präparierungskonzentration von 0,106 mol/l sowie eine S-Monovette® zur Serumgewinnung mit Gerinnungsaktivator als Beschichtung genutzt. Die Blutproben wurden spätestens nach drei Stunden mittels PKW/KRAD in das hämostaseologische Labor des UKSH Kiel gebracht. Dort wurden die EDTA-Proben bei 5°C bis zum weiteren Transport zur genetischen Analyse gelagert. Die Serum- und Citrat-Proben wurden bei 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang zentrifugiert.

Daraufhin erfolgte die Aufbereitung der Proben für die verschiedenen Arbeitsschritte in einzelne Reagenzgläser. Anteilig wurden die Proben, je nach Belegung der notwendigen Geräte, im hämostaseologischen Labor auch eingefroren und bei -20°C gelagert. Bei gegebener Geräte-Nutzbarkeit wurden sie aufgetaut und unverzüglich bearbeitet.

Für jeden Probanden wurden je nach Füllungsstand der Röhrchen auch 1-2 Rückstellproben aus den Citrat-Proben erstellt, die bei nicht plausiblen Messergebnissen zur erneuten Analyse bereitstanden. Diese wurden ebenfalls bei -20°C gelagert.

2.3.1. Praeanalytik

Die Blutentnahme erfolgte, wie in Abschnitt 2.3. beschrieben, aus einem vorgeschalteten Beutel. Im Unterschied zur üblichen direkten, venösen Punktion erfolgte der Transfer des Blutes in die jeweiligen Monovetten demnach über eine längere Wegstrecke nach Auffangen im ersten Beutel. Um dadurch entstehende, systematische Fehler auszuschließen, erfolgte bei 19 Probanden auf freiwilliger Basis eine zusätzliche, parallel zur Spende abgenommene, diesmal direkte, venöse Punktion. Die Ergebnisse dieser Vergleichsanalyse werden in Abschnitt 3.3. weiterführend dargestellt.

2.4. Laborchemische Analyse

2.4.1. Quick/ International Normalized Ratio

Quick und International Normalized Ratio (INR) gehören zu den laborchemischen Standarduntersuchungen, mit denen man die Funktion der extrinsischen Gerinnung sowie der gemeinsamen Endstrecke erfassen kann. In diesen Anteil der Gerinnung fallen auch die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (siehe Abschnitt 1.1.4.2.). Da sie als Kontrollparameter für eine Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten fungieren, kommt diesen Tests besondere Bedeutung zu. Wenn Citrat-Blut Thromboplastin zugesetzt wird, läuft die extrinsische Gerinnungskaskade je nach Konzentration und Funktion der im Citrat-Blut enthaltenden Gerinnungsfaktoren mit unterschiedlicher Dauer ab. Dies wird als sogenannte Thromboplastinzeit bezeichnet. Die zugegebenen Thromboplastine stellen keine standardisierten Reagenzien dar, sie beinhalten vor allem den Gewebefaktor (TF) und gerinnungsaktive Phospholipide (Poller, 2004). Diese Individualität der Reagenzien sowie der Geräte in verschiedenen Laboren erschwerte die Vergleichbarkeit der Thromboplastinzeit. Daraufhin wurde der *Quick-Wert* eingeführt, welcher typischerweise in Relativprozent Gerinnungsaktivität angegeben wird, allerdings bezogen auf einen Normalplasmapool. Durch dieses Verfahren kann die gemessene Aktivität den entsprechenden Gerinnungsfaktoren leichter zugeordnet werden (Barthels *et al.*, 2013). Dennoch sind die jeweiligen Quick-Werte aus verschiedenen Laboratorien aufgrund der verschiedenen verwendeten Thromboplastine nicht vergleichbar. Um die Vergleichbarkeit der Messwerte von verschiedenen Thromboplastinen zu ermöglichen, führte die WHO 1983 die *INR* ein. Die Grundlage der Berechnung der INR ist die Prothrombinzeit-Ratio, die mit dem Referenzthromboplastin der WHO bestimmt wird.

$$(2) \text{ Prothrombinzeit-Ratio (PR)} = \frac{\text{Thromboplastinzeit des Patientenplasmas}}{\text{Thromboplastinzeit eines Normalplasmapools}}$$

Da die PR abhängig ist vom eingesetzten Thromboplastin, kann durch den jeweiligen spezifischen International Sensitivity Index (ISI) des eingesetzten Thromboplastins die INR bestimmt werden. Der ISI entspricht der Kalibrierungsgraden des jeweiligen Thromboplastins im Test gegen das WHO-Thromboplastin. Die PR wird mit dem ISI des eingesetzten Thromboplastins potenziert und daraus erhält man die INR (Barthels *et al.*, 2013; Poller, 2004).

$$(3) PR^{ISI} = \text{INR}$$

Der Quick/INR wurde im hämostaseologischen Labor des UKSH Kiel durch eine optische Messung der Trübung am BCS XP Siemens bestimmt. Für die Bestimmung von Quick und INR wurden 100µl des gewonnenen Citrat-Bluts verwendet. Nach Zentrifugation wird der Probe humanes Thromboplastin mit Kalzium-Ionen (Thromborel S®, Siemens) zugegeben (Packungsbeilage Thromborel S®, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.2. D-Dimer

Erhöhte D-Dimere entstehen, wenn eine reaktive Fibrinolyse zur Auflösung eines vorhandenen quervernetzten Fibrinthrombus einsetzt (siehe Abschnitt 1.1.4.3.). Sie stellen durch ihren hohen negativ prädiktiven Wert einen geeigneten Marker zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) oder einer Lungenarterienembolie (LAE) dar (Adam *et al.*, 2009; Righini *et al.*, 2008). Nach der Lyse des Fibrins durch Plasmin entstehen bei den Fragmenten viele Neoepitope mit den D-Domänen des Fibrins. Die D-Domäne dient in der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung als Quervernetzungsstelle von Fibrin durch Faktor XIII (siehe Abschnitt 1.1.4.3.; Barthels *et al.*, 2013). Der Nachweis bzw. die Bestimmung erfolgte über eine Immunturbidimetrie. Gemessen wurde demnach die Abschwächung eines Lichtstrahls bei Passage durch die Probe nach Zugabe eines Reagenzes. Bei zunehmender Trübung der Probe, ausgelöst durch Bildung von Immunagglutininen, konnte so auch ein quantitativer Nachweis von D-Dimeren erbracht werden. Die Immunagglutinine werden durch Zugabe von Antikörpern gegen die D-Domäne der D-Dimere ausgelöst. Durch die Struktur der D-Dimere bestehen an jedem D-Dimer folglich zwei Epitope zur Reaktion, dementsprechend kann ein Antikörper leicht eine Agglutination auslösen. Die Bestimmung der D-Dimere erfolgte an einem BCS XP Siemens mit 100µl zentrifugiertem Citratplasma. Als Reagenz wurde Innovance D-Dimer REAGENT von Siemens verwendet (Packungsbeilage INNOVANCE® D-Dimer REAGENT; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.3. Faktor II

Isolierte Faktor-II-Erhöhen bzw. -Mängel sind selten und insgesamt ein empirisch schwach ausgeprägter Risikofaktor für thrombembolische bzw. hämophile Erkrankungen. Bei einem Mangel korreliert die Blutungsneigung mit dem Ausmaß der Verminderung, bei einer Erhöhung von Faktor II kommt es nur zu einem schwach erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse. Im Thrombophilie-Screening spielt vor allem in Kombination mit der G20210 G>A-Mutation eine Rolle (siehe Abschnitt 1.1.9.; Barthels *et al.*, 2013). Der Mangel eines Faktors des extrinsischen Systems führt beispielsweise zu einer verlängerten Thromboplastinzeit, in diesem Fall bringt ein Mangel eines Faktors der gemeinsamen Endstrecke ebenfalls eine Verlängerung der Thromboplastinzeit mit sich. Zur Faktor-Bestimmung wird die Thromboplastinzeit nach Mischung des entsprechenden Mangelplasmas mit dem Patientenplasma gemessen. Ein Mangelplasma stellt ein vom zu untersuchenden Faktor bereinigtes Probenplasma dar. Ein Patientenplasma, dem der betreffende Gerinnungsfaktor fehlt oder bei dem es vermindert ist, ist nicht in der Lage, die Abwesenheit dieses Faktors im Mangelplasma auszugleichen, woraus eine Verlängerung der Thromboplastinzeit resultiert. Die Differenz zur normalen Thromboplastinzeit wird gemessen, sodass die Aktivität des Gerinnungsfaktors in Prozent der Norm über eine Bezugskurve ermittelt wird. Die Bezugskurve wurde mit einer Dilution von Standardhumanplasma erstellt.

Für die Bestimmung von Faktor II wurde 100 µl zentrifugiertes Citratplasma verwendet. Die Bestimmung erfolgte über eine Trübungsmessung am BCS XP® Siemens im Labor des UKSH Campus Kiel. Als Reagenz wurde Gerinnungsfaktor II Mangelplasma® der Firma Siemens hinzugegeben, welches als Reagenz in Kombination mit Thromborel S® zur Ermittlung der Thromboplastinzeit zugelassen ist. Das Gerinnungsfaktor-II-Mangelplasma® ist ein Reagenz auf der Basis von Humanplasma. Es wird durch Immunabsorption gewonnen und weist eine Prothrombin-Restkonzentration von <1% auf. Es enthält Fibrinogen sowie die weiteren extrinsischen Gerinnungsfaktoren in einer normalen Konzentration, sodass eine nicht-verzerrte Messung der Thromboplastinzeit möglich ist (Packungsbeilage Gerinnungsfaktor II Mangelplasma®, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.4. Faktor V

Erniedrigte angeborene Konzentrationen von Faktor V im Serum führen zu einer leichten Blutungsneigung, lediglich bei den sehr seltenen homozygoten Veränderungen kommt es zu einer lebensbedrohlichen Blutungsneigung. Allerdings hat Faktor V eine besondere Bedeutung im Rahmen der 1691G>A-Mutation: diese Mutation ist der zahlreichste angeborene Risikofaktor für eine Thrombophilie in der kaukasischen Bevölkerung (siehe Abschnitt 1.1.7.). Typischerweise geht die Faktor V 1691G>A Mutation allerdings nicht mit einem Mangel von Faktor V einher (Barthels *et al.*, 2013). Die Bestimmung von Faktor V erfolgte nach demselben grundsätzlichen Prinzip wie in Abschnitt 2.4.3. bereits für Prothrombin beschrieben. Es wird erneut nach einer Veränderung der Thromboplastinzeit im Verhältnis zur Referenzthromboplastinzeit unter Zugabe eines Mangelplasmas gesucht. Die Testung erfolgte am BCS XP® Siemens im Labor des UKSH, Campus Kiel aus 100µl zentrifugierten Citratplasma. In diesem Fall wurde als Reagenz allerdings das Gerinnungsfaktor V Mangelplasma® der Firma Siemens verwendet. Auch hierbei handelt es sich um ein durch Immunabsorption gewonnenes Mangelplasma mit einer Faktor-V-Konzentration unter 1% (Packungsbeilage Gerinnungsfaktor V Mangelplasma, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.5. Faktor VII

Faktor VII ist aufgrund verschiedener Eigenschaften von besonderer Bedeutung. In aktivierter Form kann er mit dem TF die Gerinnung in Gang setzen (siehe Abschnitt 1.1.4.2.). Da er zu den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren gehört, ist er bei Mangelernährung und Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten erniedrigt. Durch seine geringe Halbwertszeit lässt sich ein Abfall seines Ausgangswertes, z.B. bei einem Abfall der Syntheseleistung der Leber, sehr früh detektieren (Barthels *et al.*, 2013). Das verwendete Verfahren zur Bestimmung seines Wertes entspricht dem Procedere, welches in Abschnitt 2.4.3. beschrieben wurde. Erneut erfolgte die Bestimmung am BCS XP® Siemens im Labor des UKSH mit 100µl zentrifugiertem Citratplasma. In diesem Fall wurde als Reagenz Gerinnungsfaktor VII Mangelplasma® der Firma Siemens hinzugegeben. Dieses Reagenz wurde auf der Basis von Humanplasma durch Immunabsorption gewonnen und weist eine Faktor-VII-Restkonzentration von < 1 % auf (Packungsbeilage Gerinnungsfaktor VII Mangelplasma®, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.6. Faktor X

Der Vitamin-K-abhängige Faktor X stellt die inaktive Vorstufe von Faktor Xa dar. Faktor Xa aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Angeborene homozygote Faktor-X-Mängel sind sehr selten. Die Prävalenz für die homozygote Form liegt bei ungefähr 1:1.000.000, wiederum ist ein heterozygoter Faktor-X-Mangel häufig ein Zufallsbefund in der hämostaseologischen Diagnostik (Barthels *et al.*, 2013). Das Vorgehen zur Bestimmung seines Wertes entspricht dem in Abschnitt 2.4.3. beschriebenen Procedere. Erneut erfolgte die Bestimmung am BCS XP® Siemens im Labor des UKSH mit 20µl zentrifugiertem Citratplasma. In diesem Fall wurde als Reagenz Gerinnungsfaktor X Mangelplasma® der Firma Siemens hinzugefügt. Dieses Reagenz ist auf der Basis von Humanplasma durch Immunabsorption gewonnen und weist eine Faktor-X-Restkonzentration von < 1 % auf (Packungsbeilage Gerinnungsfaktor X Mangelplasma®, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.7. Plasminogen

Plasminogen ist die inaktive Vorstufe von Plasmin, der wichtigsten Protease der Fibrinolyse (siehe Abschnitt 1.1.4.3.). Sein Spiegel kann Aufschluss über das fibrinolytische Potential des Patienten geben, klinische Bedeutung erhält dies unter dem Aspekt, dass eine Rekanalisation von thrombotisch verschlossenen Gefäßen durch Lyse nur möglich ist, wenn ein ausreichender Serumspiegel vorliegt (Barthels *et al.*, 2013). Die Bestimmung erfolgte über eine photometrische Messung. Der Probe wurde ein Überschuss an Streptokinase hinzugefügt, sodass eine vollständige Komplexbildung von Plasmin mit der Streptokinase eintrat. Des Weiteren wurde ein chromogenes Substrat hinzugefügt, welches als Substrat für den Plasmin-Streptokinasekomplex fungierte. Je nach Konzentration des Plasminogens ergab sich ein entsprechendes photometrisches Ergebnis (zunehmende Extinktion bei 405nm). Die Durchführung der Untersuchung erfolgte am BCS XP® Siemens im Labor des UKSH mit 5µl zentrifugiertem Citratplasma. Als hinzugefügtes Reagenz wurde das Berichrom® Plasminogen Set von Siemens verwendet (Beipackzettel von Berichrom® Plasminogen Set, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.8. α_2 -Antiplasmin

α_2 -Antiplasmin gehört zu den wichtigsten Fibrinolyse-Inhibitoren. Seine physiologische Funktion besteht in der Bindung von Plasmin, sodass ein Plasmin-Plasmininhibitorkomplex entsteht (Barthels *et al.*, 2013; Bruhn *et al.*, 2010). Der α_2 -Antiplasmin-Spiegel wird ebenfalls durch eine photometrische Messung bestimmt. Die Messung erfolgte am BCS XP® Siemens im Labor des UKSH mit 25µl zentrifugiertem Citratplasma. Als Reagenz wurde das Berichrom® α_2 -Antiplasmin Testkit von Siemens zugesetzt (Beipackzettel von Berichrom® α_2 -Antiplasmin Testkit, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.9. Protein-C-Aktivität

Das in Abschnitt 1.1.5. beschriebene Protein C stellt durch seine inhibierende Funktion eine der wichtigsten Einflussgrößen in der Blutgerinnung dar. Die Aktivität ist entscheidend für einen physiologischen Ablauf der Gerinnung. Dementsprechend erfolgte eine funktionelle Testung nach Aktivierung (Barthels *et al.*, 2013). Diese erfolgte am BCS XP® Siemens mit 15µl zentrifugiertem Citratplasma. Es handelte sich um eine kinetische Testung, für die eine Zugabe von Berichrom® Protein C Testkit der Firma Siemens erfolgte. Durch Zugabe eines Schlangengiftes wird Protein C aktiviert und es kommt zu einer Zunahme der Extinktion bei 405nm (Packungsbeilage Berichrom® Protein C Testkit, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.10. APC-Resistenz

Die APC-Resistenz (siehe Abschnitt 1.1.7.) stellt ein erhebliches Risiko für die Entwicklung einer Thrombose dar. Die Bestimmung erfolgt durch eine zweifache Messung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), einmal mit und einmal ohne Zugabe von einer standardisierten Menge aktiviertem Protein C. Diese Menge liegt deutlich über den physiologisch vorhandenen Konzentrationen. In seiner physiologischen Funktion inaktiviert APC die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa, sodass die aPTT auf das Mehrfache ihrer Norm ansteigt. Durch Einsatz von Faktor-V-Mangelplasma wird Faktor V als Einflussgröße auf den Testablauf minimiert und so die Sensitivität für Faktor-V-Leiden-Mutationen erhöht. Bei einem Ergebnis, das weniger als dem zweifachen Ausgangswert der aPTT entspricht, liegt eine APC-Resistenz vor (Barthels *et al.*, 2013). Die Testung erfolgte am BCS XP® Siemens mit zweimal 30µl zentrifugiertem Citratplasma. Als Reagenz wurde der Inhalt des Pefakit APC-R Factor V Leiden der Firma Pentapharm verwendet (Packungsbeilage Pefakit APC-R Factor V Leiden, Pentapharm; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.11. Faktor V 1691G>A-Mutation

Bei einer bestehenden APC-Resistenz sollte eine genetische Analyse erfolgen, um festzustellen, ob eine homo- oder heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation vorliegt (siehe Abschnitt 1.1.7.). Da in dieser Studie jedoch keine Nachkontrollen bei gesunden Probanden möglich sind und insbesondere die Verteilung bzw. spontanes Auftreten in der Stichprobe untersucht werden sollte, wurden alle teilnehmenden Probanden, die entsprechend zugestimmt hatten, genetisch auf die Faktor-V-1691G>A-Mutation untersucht. Dazu wurde die Blutprobe aus der EDTA-Monovette verwendet. Es erfolgte eine genetische Untersuchung der Proben im Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB). Zur Analyse wurden Routinemethoden genutzt, dabei handelt es sich um eine Sonden-Hybridisierung basierend auf einer Taqman-PCR. Das Testprinzip basiert auf einem spezifischen Fluoreszenzverhalten je nach vorliegendem Genotyp nach Reagenzienzugabe und Amplifikation mittels PCR. Die Untersuchung erfolgte an einem 7900HT Fast Real-Time PCR System der Firma Thermo Fisher Scientific. Als Reagenzien wurde der Taqman Genotyping Mastermix und Assay verwendet (Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Molekularbiologie Kiel, 2014).

2.4.12 freies Protein S und Protein-S-Aktivität

Wie in Abschnitt 1.1.6. beschrieben, ist Protein S in Anwesenheit von APC ein Gerinnungsinhibitor. Ein Mangel sowie eine verminderte Aktivität können mit erhöhten Raten von thrombotischen Ereignissen einhergehen. Es stellt ferner ein weiteres Vitamin-K-abhängiges Protein der Gerinnung dar (Barthels *et al.*, 2013). Die Messung des freien Proteins S erfolgt am BCS XP® Siemens über eine Trübungsmessung. In diesem Fall werden der Probe zwei Latexreagenzien hinzugefügt. Diese Latexgemische binden das im Serum vorliegende, als Komplex gebundene Protein S und ermöglichen nach Zugabe von monoklonalen Antikörpern die alleinige Bestimmung des ungebundenen freien Proteins S. Der Agglutinationsgrad von Antikörpern mit dem freien Protein S ist direkt proportional zur Zunahme der Trübung. Für diese Testung wurde als Reagenz COAMATIC® Protein S-Frei der Firma Haemochrom Diagnostica verwendet (Packungsbeilage COAMATIC® Protein S-Frei Haemochrom Diagnostica; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

Der Aktivitätsgrad von Protein S wurde ebenfalls am BCS XP® Siemens ermittelt, in diesem Fall über eine Messung der Gerinnungszeit oder die Änderung der Gerinnungszeit. Protein S ist, wie beschrieben, ein Co-Faktor von Protein C, welches das aktivierte Protein C in seiner inhibitorischen Wirkung unterstützt. Sie wirken gemeinsam primär antikoagulatorisch, unter anderem durch die Spaltung von Faktor Va (Barthels *et al.*, 2013). Der Patientenprobe wird Faktor V als Substrat sowie

APC als Kofaktor zugegeben. Durch die Sättigung mit Substraten zeigt sich bei ausreichender Aktivität von Protein S eine Verlängerung der aPTT. Durch diese Verlängerung kann ein direkter Rückschluss auf die Aktivität von Protein S gezogen werden. Als Reagenzien wurde die STACLOT® Protein S der Firma Diagnostica Stago verwendet (Packungsbeilage STACLOT® Protein S (Diagnostica Stago S.A.S., Asnières sur Seine Cedex; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2015). Ergänzend muss an dieser Stelle hinzugefügt werden, dass der Protein-S-Spiegel erheblichen Schwankungen unterliegt und die Diagnose eines Protein-S-Mangels zu den schwierigsten Diagnosen in der Hämostaseologie zählt (Barthels *et al.*, 2013; Marlar & Gausman, 2011).

2.4.13 Protein Z

Laut aktueller Übersichtsliteratur ist die Funktion des Vitamin-K-abhängigen Protein Z in der Gerinnung nicht endgültig geklärt (Barthels *et al.*, 2013). Erniedrigte Serum-Spiegel werden nach Kemke-Matthes (1995) bei Patienten mit ungeklärter Blutungsneigung beschrieben. Zudem wird in Kombination mit anderen Thrombophilie markern (bspw. Prothrombin-Genmutation oder einer Faktor-V-Leiden Mutation) ein erhöhtes thrombembolisches Risiko diskutiert (Barthels *et al.*, 2013; Vasse, 2008). Die Testung erfolgte am BCS XP® Siemens mittels chromogener Ein-Stufen-ELISA. Dabei werden Protein-Z-spezifische Immunkonjugate (peroxidasekonjugiert) auf eine mit Protein-Z-spezifischen Antikörpern beschichtete Mikrotiterplatte pipettiert. Daraufhin erfolgt die Zugabe der Plasmaprobe. Vorhandenes Protein Z bindet an den Epitopen der Immunkonjugate sowie an den polyklonalen Antikörpern der beschichteten Platte. Daraufhin erfolgte eine Waschung der Platte und es wird im Anschluss ein Peroxidasesubstrat zugegeben, das zu einer Blaufärbung führt. Die Reaktion wird durch eine Zugabe von Schwefelsäure gestoppt. Sobald diese erfolgt, schlägt die Blaufärbung in eine Gelbfärbung um. Die Gelbfärbung ist direkt proportional zur Konzentration von Protein Z in der Probe und wird photometrisch gemessen. Für diese Testung wurde für die jeweiligen Probe das Testkit Zymutest Protein Z Komplett ELISA verwendet (Packungsbeilage Zymutest Protein Z Komplett ELISA, Hyphen Biome; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2015).

2.4.14. Fibrinogen

Fibrinogen ist ein essenzieller Bestandteil der Blutgerinnung (siehe Abschnitt 1.1.4. bis 1.1.4.2.), unter anderem in seiner Rolle als Vorstufe des stabilen Fibrinthrombus. Während vor allem hereditäre Hypo- und Afibrinogenämien mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko einhergehen, besteht bei erhöhten Fibrinogenspiegeln im Blut ein erhöhtes thrombembolisches Risiko (Barthels *et al.*, 2013; Moerloose *et al.*, 2010). Als Standard in der Bestimmung von Fibrinogen gilt die Bestimmung der Aktivität „nach Clauss“. Diese stellt die häufigste kommerziell genutzte Methode dar. Das Prinzip basiert auf einer standardisierten Zugabe von Thrombin und einer folgenden Gerinnungszeitmessung nach Verdünnung des Probenplasmas. Bei richtiger Plasmaverdünnung ergeben sich daraus verlässliche Werte (Barthels *et al.*, 2013; Clauss, 1957). Die Bestimmung von Fibrinogen erfolgte nach Clauss mit 100 µl Citratplasma. Die Messung erfolgte am BCS XP® Siemens über eine Trübungsmessung. Als Reagenz wurde Multifibren U von Siemens verwendet (Packungsbeilage Multifibren U von Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für klinische Chemie Kiel, 2015).

2.4.15. Prothrombinfragment 1+2

Das Prothrombinfragment 1+2 (F1+F2) stellt einen Zwischenschritt zur Bildung eines stabilen Thrombin-Moleküls dar (Haeberli, 1999). Dieses Fragment kann einzeln gemessen werden. In Abschnitt 1.1.9. wurde bereits auf die relevanten epidemiologischen Aspekte hingewiesen. Insgesamt werden verschiedene Ursachen bezüglich erhöhter Prothrombinfragmente im Serum beschrieben. An dieser Stelle sollen nur einige genannt werden. Zu erhöhten Spiegeln kommt es bei einem angeborenen Antithrombin- sowie Protein-C- und -S-Mangel. Ferner steigt die Konzentration bei Aktivierung der Gerinnungskaskade, beispielsweise im Rahmen einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Verbrauchskoagulopathie (Barthels *et al.*, 2013). Die Bestimmung des Prothrombinfragmentes 1+2 erfolgte am BEP 2000 der Firma Siemens mittels einer Sandwich ELISA. Als Reagenz wurde das Testkit Enzygnost F1+2 von Siemens verwendet. Das Testprinzip stellt sich wie folgt dar: Initial wird eine ELISA mit Bindung von F1+F2 an fixierte Antikörper durchgeführt. Im zweiten Schritt bilden peroxidasehaltige Antikörper gegen F1+F2 einen Komplex mit dem gebundenen F1+F2 (Barthels *et al.*, 2013; Pelzer *et al.*, 1991). Nach Bindung wird ein Farbreagenz zugegeben, sowie H₂O₂, das nach Spaltung durch die Peroxidase eine Farbreaktion auslöst. Diese wird photometrisch quantifiziert, wodurch sich die Plasmakonzentration von F1+F2 bestimmen lässt. (Packungsbeilage Enzygnost® F 1+2, Siemens; Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Chemie Kiel, 2014).

2.4.16. Prothrombin Mutation G20210G>A

Die epidemiologische Relevanz der Prothrombin Mutation G20210G>A wurde bereits in Abschnitt 1.1.9. grundlegend dargestellt. An diesem Punkt soll allerdings auf die Breite der klinischen Auffälligkeiten bei einer homozygoten Mutation hingewiesen werden. Diese reicht von asymptomatischen Trägern bis zu Patienten mit massivsten thrombembolischen Ereignissen (Bosler *et al.*, 2006). Da, wie in Abschnitt 2.4.11. bereits beschrieben, in dieser Studie aber keine Nachkontrollen bei gesunden Probanden möglich sind und es vor allem um das spontane Auftreten in der Kohorte geht, wurden alle einwilligenden Probanden genetisch auf die entsprechende Prothrombin-Mutation G20210G>A untersucht. Dazu wurde die Blutprobe aus der EDTA-Monovette verwendet. Es erfolgte eine genetische Untersuchung der Proben im IKMB. Das Vorgehen entspricht dem in Abschnitt 2.4.11. geschilderten Prinzip. Die Untersuchung erfolgte an einem 7900HT Fast Real-Time PCR System der Firma Thermo Fisher Scientific. Als Reagenzien wurden der Taqman Genotyping Mastermix und Assay verwendet (Interne Arbeitsanweisung Institut für Klinische Molekularbiologie Kiel, 2014).

3. Ergebnisse

3.1. Statistische Aufbereitung und Darstellung

Im Folgenden werden die in Abschnitt 1 und 2 dieser Arbeit beschriebenen Faktoren gemäß den erläuterten Kriterien dargestellt. Dazu werden die einzelnen Faktoren in ihrer jeweiligen Zuordnung einzeln präsentiert. Aufgrund der umfassend generierten Datenmenge erfolgt zunächst eine Beschränkung auf eine deskriptive Statistik der Referenzwerte. Bereits unter Abschnitt 2.2. wurde ausführlich auf die diversen Einschluss- sowie Ausschlusskriterien eingegangen, auf welche an dieser Stelle verwiesen wird. In Abschnitt 2.1. wurde ebenfalls die Größe des Spenderkollektivs dargestellt. Unter der Prämisse einer induktiven Probandenakquise mit den Kriterien von Referenzwerten einer norddeutschen Kohorte wurden folgende Probanden von der statistischen Aufbereitung ausgeschlossen: Zum einem die Spender, welche möglicherweise zweimalig an der Studie als Blutspender teilgenommen haben; zum anderen diejenigen, die einer nicht-kaukasischen Ethnie angehören (siehe Abschnitt 2.2.) mit der Zielsetzung einer möglichst repräsentativen Kohorte der norddeutschen Bevölkerung. Daraus resultieren für die weitere statistische Aufbereitung der primären Gerinnungsdiagnostik 907 Probanden, das initiale Kollektiv bestand aus 1011 Teilnehmern. Diese Stichprobe wurde in vier Alterskohorten unterteilt. Die jüngste Alterskohorte entspricht dem gängigen Referenzwertkollektiv und wurde zur Untersuchung einer möglichen Korrelation zwischen Lebensalter und Änderung der serologischen Gerinnungsparameter mit den übrigen älteren Kohorten verglichen.

3.2. Statistische Messgrößen

Aus dem oben genannten Kollektiv wurden die Minimal- und Maximalwerte sowie der Median ermittelt. Ferner erfolgten die Bestimmung des Mittelwertes und die Bestimmung der 2,5%- und 97,5%-Perzentilen. In Abschnitt 1.2.2. wurde auf die Bedeutung der 2,5%- sowie 97,5%-Perzentile als Referenzgrenzen in der laborchemischen Diagnostik hingewiesen.

3.3. Ergebnisse Praeanalytik

Wie in Abschnitt 2.3.1. angeführt, erfolgte eine Kontrolle der Gerinnungsparameter im Rahmen der Praeanalytik zum Ausschluss eines systematischen Fehlers. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 2 dargestellt. Die aus der Arm-Abnahme bestimmten Parameter sind durch ein angehängtes „-A“ markiert, die Parameter ohne angehängtes Suffix stammen aus der Beutel-Abnahme. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Abnahmen bei einem Vergleich der Parameter durch einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Parameter	Mittelwert	SD	Anzahl	Min.	Max.	Median	IQR
TPZ n. Quick in %	93,2	9,1	19	69	100	96	8,7
TPZ-A n. Quick in %	93,7	6,5	19	80	100	95	11,5
D-Dimer in mg/l	0,2	0,1	19	0,17	0,7	0,17	0,038
D-Dimer-A in mg/l	0,2	0,1	19	0,17	0,7	0,17	0,038
Fibrinogen in g/l	2,4	0,5	19	1,1	3,2	2,5	0,5
Fibrinogen-A g/l	2,5	5,2	19	1,7	3,5	2,4	0,6
Faktor II in %	115,5	15,3	19	86	142	110	21,5
Faktor II-A in %	112,4	16,1	19	97	160	109	17,5
Faktor V in %	116,6	17,2	19	86	149	112	25,5
Faktor V-A in %	118,3	20,4	19	83	151	115	36,8

3. Ergebnisse

Parameter	Mittelwert	SD	Anzahl	Min.	Max.	Median	IQR
Faktor VII in %	107,8	23,4	19	62	150	104	24
Faktor VII-A in %	101,1	25,1	19	66	150	98	24,5
Faktor X in %	110,8	13,9	19	93	141	105	17,5
Faktor X-A in %	108,4	16,3	19	84	144	103	17,8
Plasminogen in %	106,1	12,5	19	92	143	105	19
Plasminogen-A in %	103,5	13,8	19	87	146	100	16
α 2-Antiplasmin in %	103,5	9,9	19	82	119	102	13,8
α 2-Antiplasmin-A in %	102,8	10,3	19	79	119	104	11
APC-Resistenz als Ratio	5,6	1,1	19	1,4	6,4	5,7	0,7
APC-Resistenz-A als Ratio	5,5	1,1	19	1,5	6,6	5,5	0,7
Protein-C-Aktivität in %	114,6	17,2	19	87	149	113	21,5
Protein-C-Aktivität-A in %	114,2	19,4	19	85	149	112	27
Freies Protein S in %	110,1	26,9	19	54	150	113	32,3
Freies Protein S-A in %	104,2	33,2	19	49	150	108	47,8

Parameter	Mittelwert	SD	Anzahl	Min.	Max.	Median	IQR
Protein-S-Aktivität in %	123,1	18,6	19	90	153	122	28,5
Protein-S-Aktivität-A in %	123,2	20,7	19	83	153	124	35
Protein Z in mg/l	1,8	0,7	19	0,7	3,6	1,8	1
Protein Z-A in mg/l	1,8	0,8	19	0,6	3,9	1,8	1,3
Prothrombinfragment 1+2 in pmol/l	107,8	29,4	19	65	197	110	37
Prothrombinfragment 1+2-A in pmol/l	102,2	28,8	19	62	192	97	27,8

Tabelle 2. Parameter Arm- und Beutel-Abnahme. Standardabweichung (SD); Interquartilsabstand (IQR).

3.4. Deskriptive Statistik sowie Histogramme der einzelnen Faktoren

Zunächst erfolgte die Testung auf eine Normalverteilung mittels eines Kolmogoroff-Smirnoff-Tests. Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 dargestellt. Der Kolmogoroff-Smirnoff-Test ergab für alle Parameter bis auf Faktor V das Ergebnis einer nicht-normalverteilten Stichprobe. Wie in Abschnitt 1.1.2. angeführt, handelt es sich, wie bei unseren ermittelten biologischen Faktoren, um mehrheitlich nicht-normalverteilte Größen, da sich der p-Wert für alle Werte außer für Faktor V statistisch signifikant zeigte (p-Wert <0,05). Für eine weitere Analyse sollten dementsprechend vordringlich nicht-parametrische Testverfahren verwendet werden. Die bereits erläuterten weiteren Parameter werden einzeln ebenfalls tabellarisch und mit Histogramm im folgenden Abschnitt dargestellt. Neben der Testung auf Normalverteilung werden in Tabelle 3 ebenfalls die ermittelten 2,5- sowie 97,5%-Perzentilen dargestellt.

Parameter	Anzahl	Mittelwert	2,5 - 97,5% Perzentile	Normaldistribution
TPZ n. Quick in %	907	91,6	69 - 100	<0,0001
D-Dimer in mg/l	907	0,3	0,2 - 0,8	<0,0001
Faktor II in %	907	116	87,7 - 154	<0,0001
Faktor V in %	907	109,3	66 - 152	0,17
Faktor VII in %	907	118,6	71,7 - 150	<0,0001
Faktor X in %	907	118,2	82,7 - 150	<0,0001
Plasminogen in %	907	109,2	78 - 150	<0,0001
α 2-Antiplasmin in %	907	104,9	88,7 - 119	0,0037
Protein-C-Aktivität in %	907	114,9	83 - 149	<0,0001
APC – Resistenz als Ratio	907	5,5	1,6 - 6,8	<0,0001
freies Protein S in %	907	110	65 - 153	<0,0001
Protein-S-Aktivität in %	907	107,2	65 - 150	0,0003
Protein Z in mg/l	907	2,2	0,7 - 3,8	<0,0001
Fibrinogen in g/l	907	2,7	1,6 – 4,1	<0,0001
Prothrombinfragment F1 + F2 in pmol/l	907	165,4	55,7 - 422,2	<0,0001

Tabelle 3. Deskriptive Statistik der analysierten Faktoren. Darstellung der einzelnen deskriptiven Statistik einschließlich der 2,5- und 97,5%-Perzentilen, sowie Darstellung des Ergebnisses des Kolmogoroff-Smirnoff-Tests.

3.5.1. Quick

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
TPZ n. Quick in %	907	91,6	94	42	100	69 - 100

Tabelle 4. Deskriptive Statistik der TPZ nach Quick.

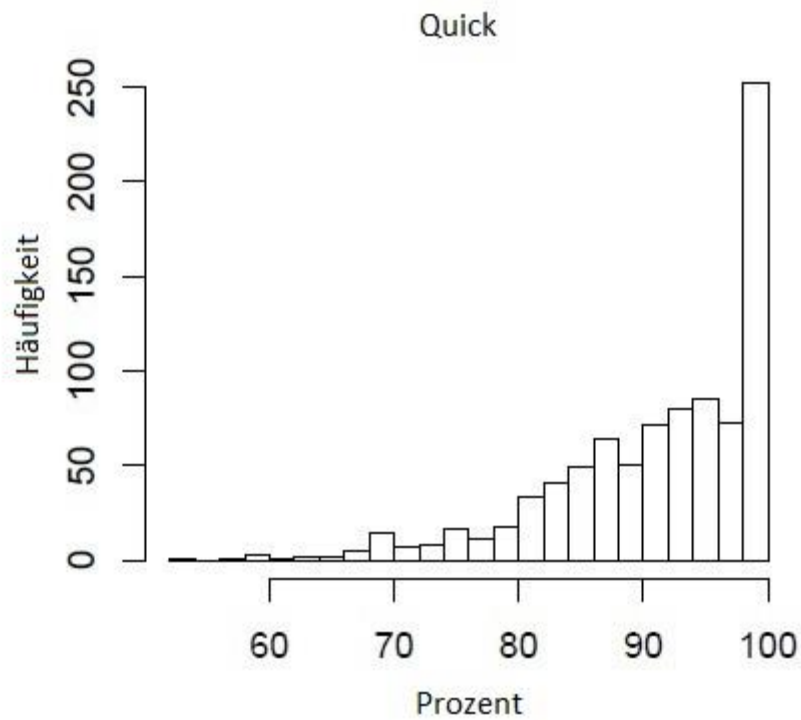


Abbildung 9. Histogramm TPZ nach Quick. Darstellung der Verteilung der Thromboplastinzeit nach Quick.

3.5.2. D-Dimer

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
D-Dimer in mg/l	907	0,3	0,2	0,17	4,2	0,17 - 0,8

Tabelle 5. Deskriptive Statistik des D-Dimer.

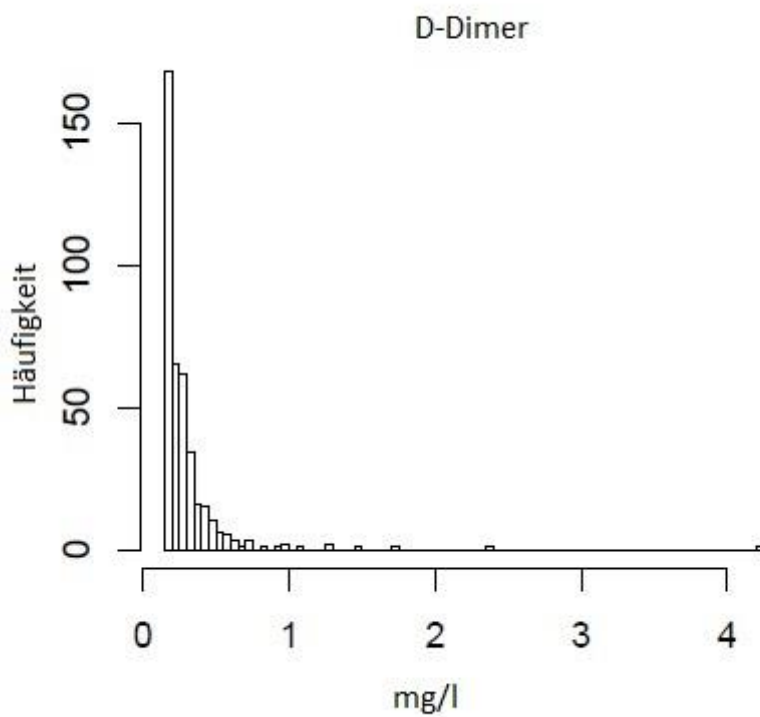


Abbildung 10. Histogramm D-Dimer. Darstellung der Verteilung des D-Dimer.

3.5.3. Faktor II

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Faktor II in %	907	116	113	64	180	87,7 - 154

Tabelle 6. Deskriptive Statistik des Faktor II.

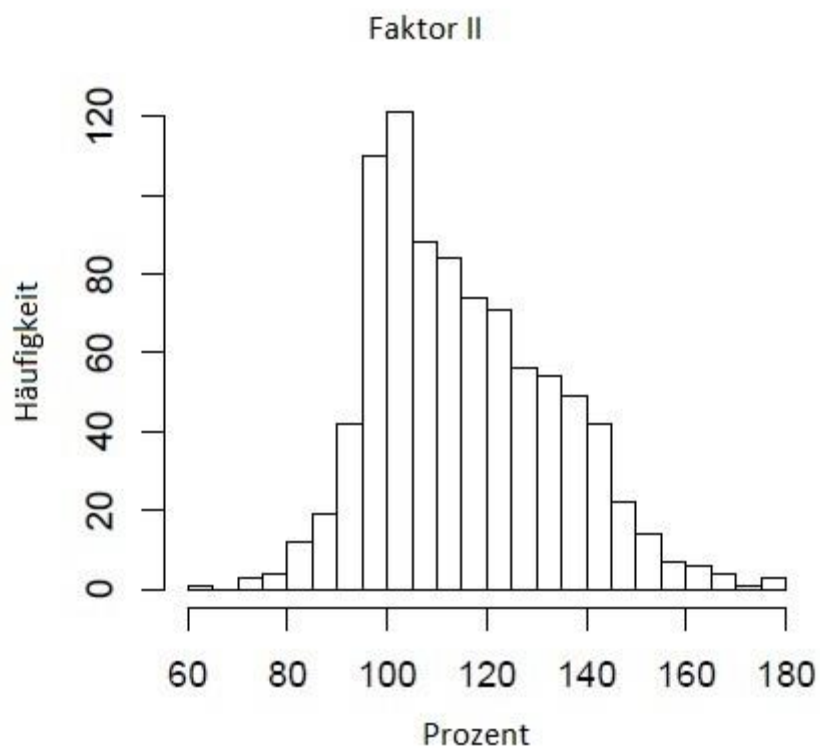


Abbildung 11. Histogramm Faktor II. Darstellung der Verteilung von Faktor II.

3.5.4. Faktor V

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Faktor V in %	907	109,3	110	45	185	66 - 152

Tabelle 7. Deskriptive Statistik des Faktor V.

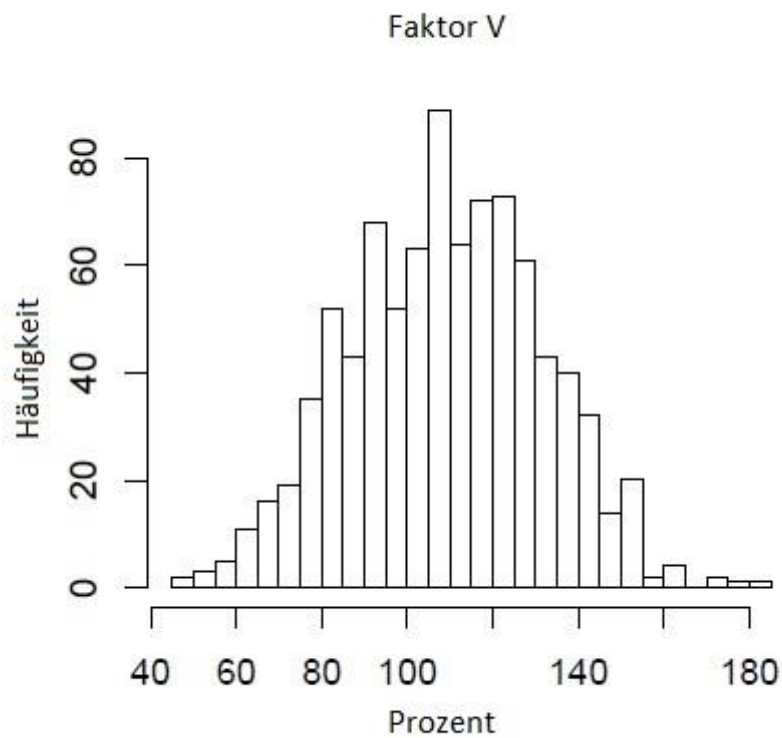


Abbildung 12. Histogramm Faktor V. Darstellung der Verteilung von Faktor V.

3.5.5. Faktor VII

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Faktor VII in %	907	118,6	118	49	150	71,7 - 150

Tabelle 8. Deskriptive Statistik des Faktor VII.

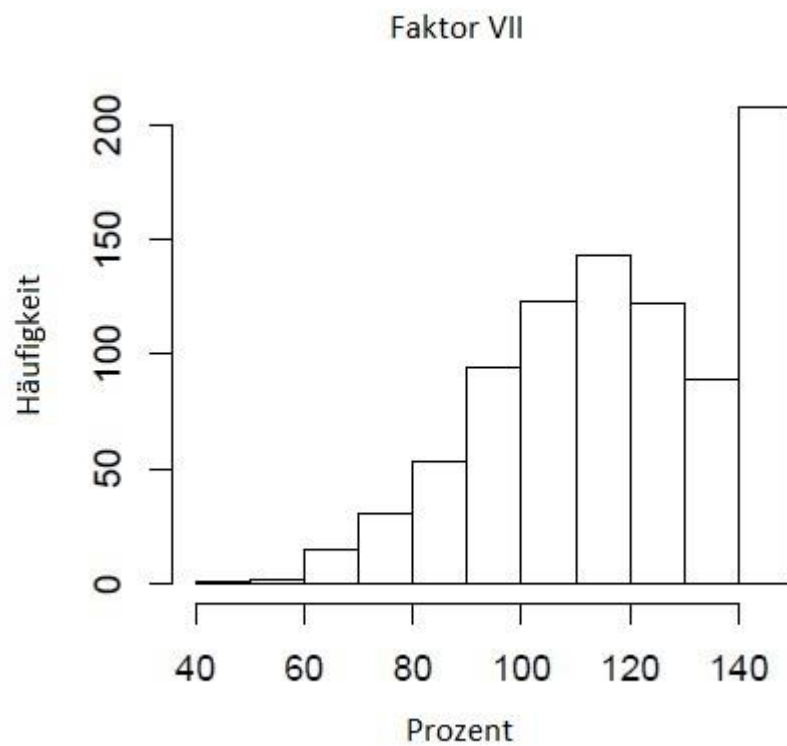


Abbildung 13. Histogramm Faktor VII. Darstellung der Verteilung von Faktor VII.

3.5.6. Faktor X

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Faktor X in %	907	118,2	117	71	150	82,7 - 150

Tabelle 9. Deskriptive Statistik des Faktor X.

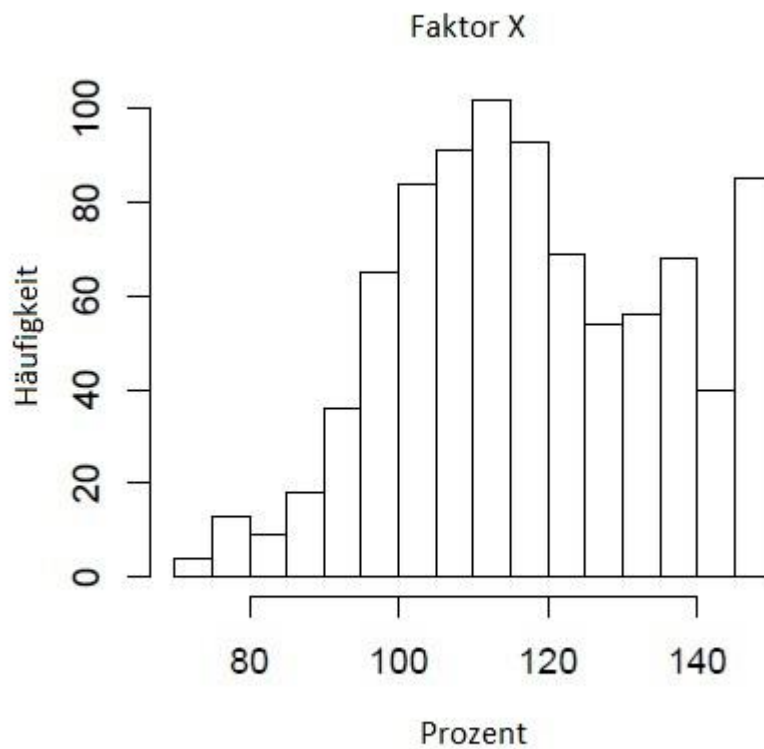


Abbildung 14. Histogramm Faktor X. Darstellung der Verteilung von Faktor X.

3.5.7. Plasminogen

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Plasmino- gen in %	907	109,2	107	50	150	78 - 150

Tabelle 10. Deskriptive Statistik des Plasminogen.

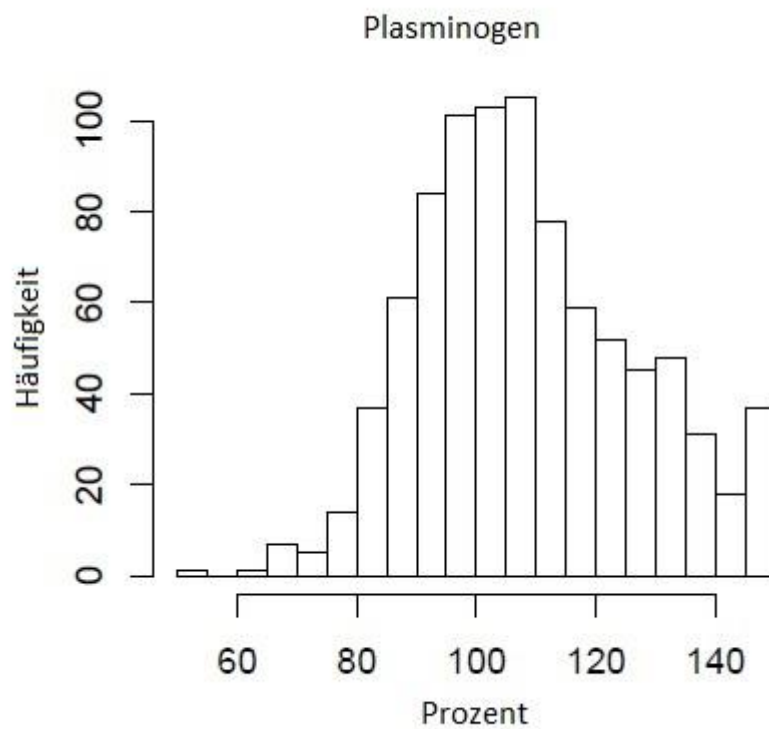


Abbildung 15. Histogramm Plasminogen. Darstellung der Verteilung von Plasminogen.

3.5.8. α_2 -Antiplasmin

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
α_2 - Antiplasmin in %	907	104,9	105	78	121	88,7 - 119

Tabelle 11. Deskriptive Statistik des α_2 -Antiplasmin.

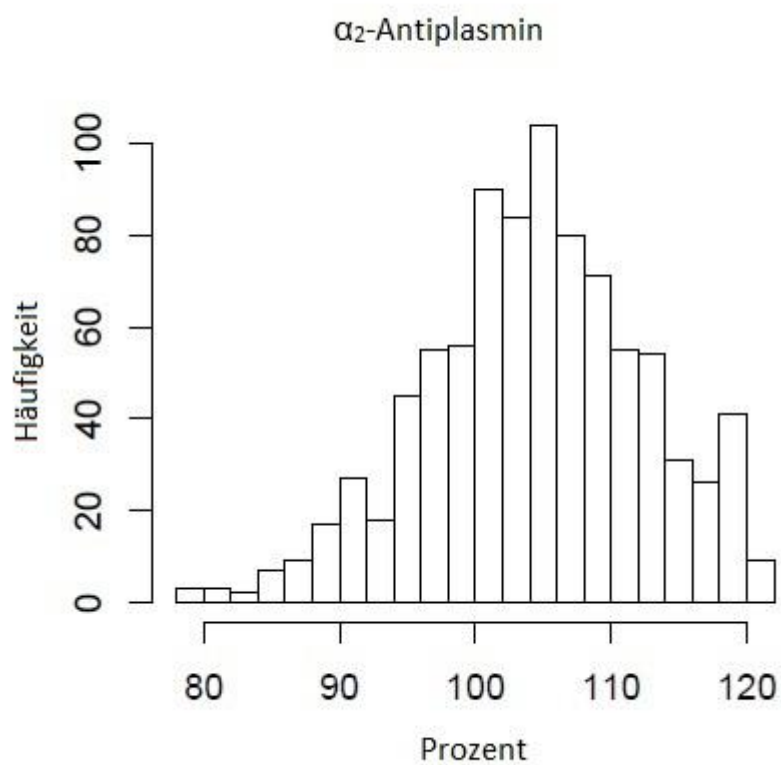


Abbildung 16. Histogramm α_2 -Antiplasmin. Darstellung der Verteilung von α_2 -Antiplasmin.

3.5.9. Protein-C-Aktivität

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Protein-C-Aktivität in %	907	114,9	113	67	149	83 - 149

Tabelle 12. Deskriptive Statistik der Protein-C-Aktivität.

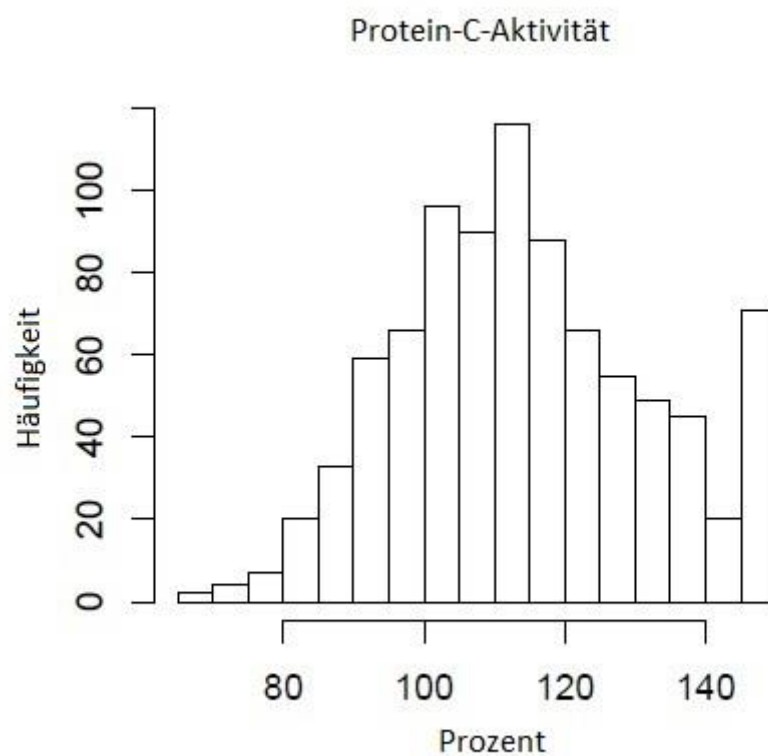


Abbildung 17. Histogramm Protein-C-Aktivität. Darstellung der Verteilung der Protein-C-Aktivität.

3.5.10. APC-Resistenz

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
APC-Resistenz als Ratio	907	5,5	5,7	1	10,4	1,6 - 6,8

Tabelle 13. Deskriptive Statistik der APC-Resistenz.

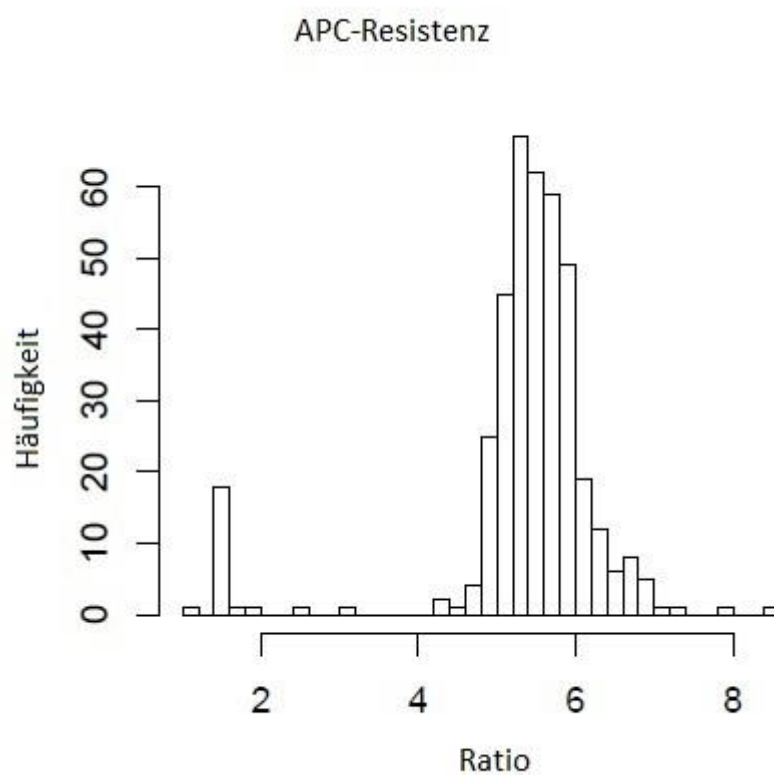


Abbildung 18. Histogramm APC-Resistenz. Darstellung der Verteilung der APC-Resistenz.

3.5.11. Freies Protein S und Protein-S-Aktivität

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
freies Protein S in %	907	110	108	32	153	65 - 153
Protein-S- Aktivität in %	907	107,2	107,5	31	150	65 - 150

Tabelle 14. Deskriptive Statistik des freien Protein S und der Protein-S-Aktivität.

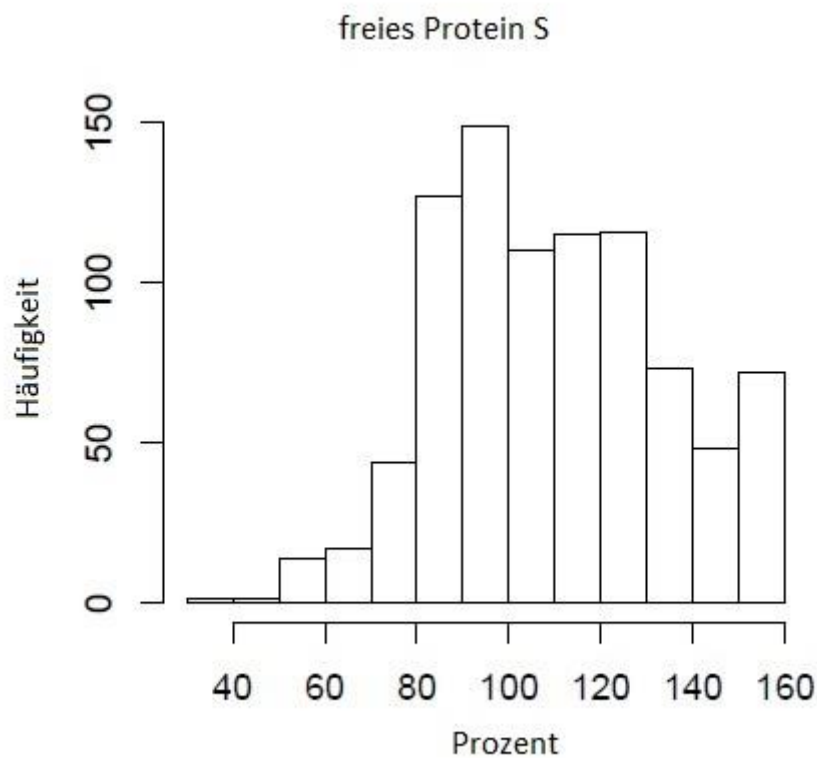


Abbildung 19. Histogramm freies Protein S. Darstellung der Verteilung von freiem Protein S.

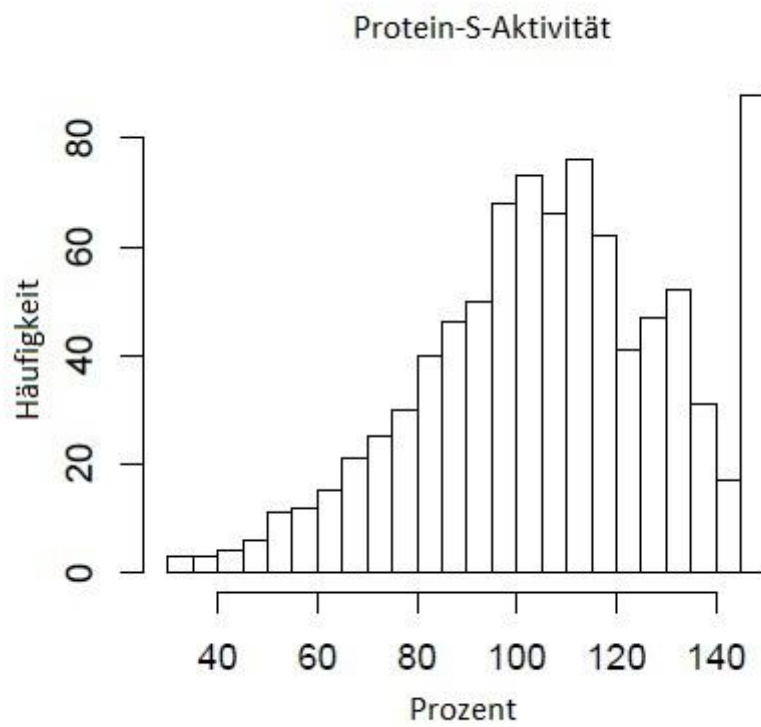


Abbildung 20. Histogramm Protein-S-Aktivität. Darstellung der Verteilung der Protein-S-Aktivität.

3.5.12. Protein Z

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Protein Z in mg/l	907	2,2	2,1	0,4	6,5	0,7 - 3,8

Tabelle 15. Deskriptive Statistik des Protein Z.

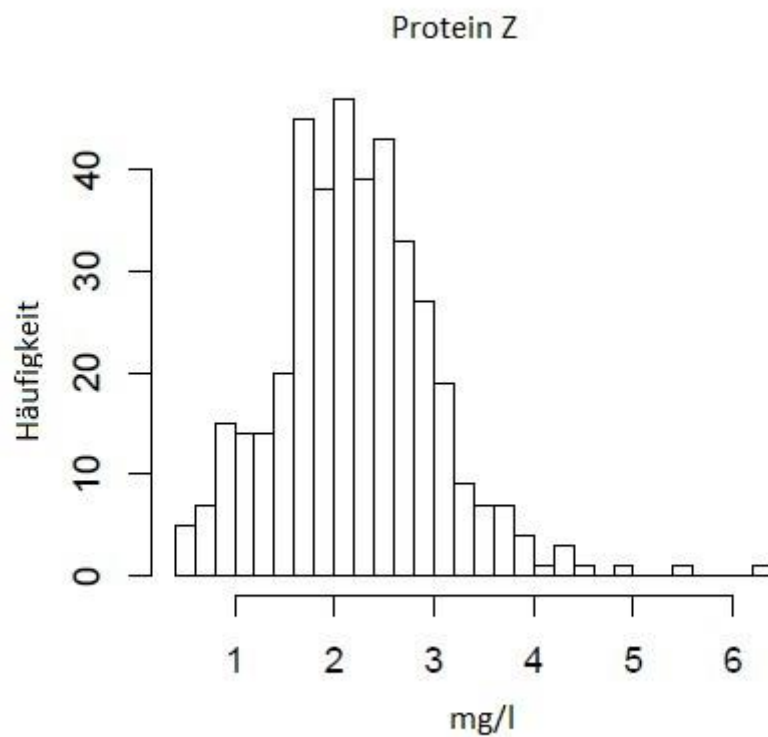


Abbildung 21. Histogramm Protein Z. Darstellung der Verteilung von Protein Z.

3.5.13. Fibrinogen

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Fibrinogen in g/l	907	2,6	2,5	0,6	5,8	1,6 – 4,1

Tabelle 16. Deskriptive Statistik des Fibrinogen.

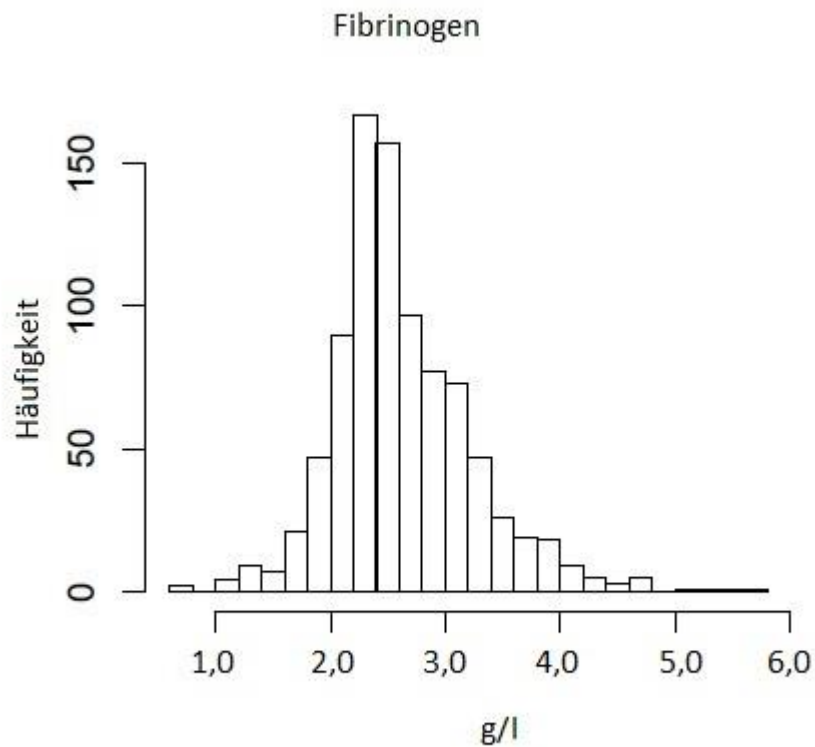


Abbildung 22. Histogramm Fibrinogen. Darstellung der Verteilung von Fibrinogen.

3.5.14. Prothrombinfragment 1+2

Parameter	Anzahl	Mittelwert	Median	Min.	Max.	2,5 - 97,5% Perzentile
Prothrombin -fragment 1+2 in pmol/l	907	165,4	141	29	1469	55,7 - 42 2,2

Tabelle 17. Deskriptive Statistik der Prothrombinfragmente 1+2.

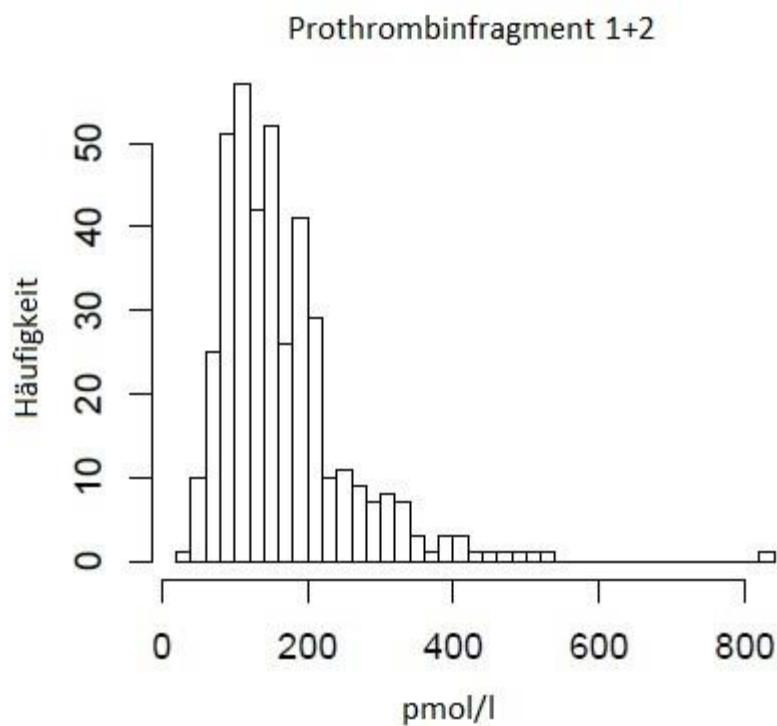


Abbildung 23. Histogramm Prothrombinfragment 1+2. Darstellung der Verteilung von Prothrombinfragment 1+2.

3.6. Alters-gestaffelte Faktorenanalyse

Ein besonderer Aspekt, der vorangehend in Abschnitt 3.1. angesprochen wurde, stellt die bisher nicht durchgeführte Altersdifferenzierung der bestehenden Referenzwerte einer norddeutschen Kohorte dar. Vor allem in Übersichtsliteratur wird darauf hingewiesen, dass die ermittelten Laborparameter anteilig alters- und geschlechtsabhängig sind (Barthels *et al.*, 2013). In der folgenden tabellarischen Darstellung sollen in 4 Alterskohorten die grundlegenden Unterschiede dargestellt werden. Wie in Abschnitt 3.1. aufgeführt, verblieb ein Probandenkollektiv von 907 Blutspendern. Im Rahmen einer möglichst sinnvollen, äquivalenten Verteilung dieser Probanden resultiert daraus, gemessen am Altersspektrum (siehe Tabelle 1.), folgende Aufteilung in vier Altersgruppierungen: AG 1 (18-24 Lebensjahre), AG 2 (25-34 Lebensjahre), AG 3 (35-51 Lebensjahre) sowie AG 4 (>52 Lebensjahre). Durch diese Altersgruppen wurden etwa gleich große statistische Kohorten generiert. Die AG 1 umfasst 228 Probanden, die AG 2 und AG 3 jeweils 227 und die AG 4 225 Probanden.

In Abschnitt 3.3. wurden die entsprechenden Laborparameter bereits deskriptiv dargestellt. Im Folgenden werden die verschiedenen Gerinnungsparameter in den Alterskohorten analysiert. In der in Abschnitt 3.7. ersichtlichen Tabelle werden Median, Minimalwert, Maximalwert, Interquartilsabstand, doppelte Standardabweichung, arithmetisches Mittel sowie 5%- und 95%-Perzentilen dargestellt. In den folgenden Abschnitten 3.6.1. und 3.6.2. werden die Null- und Alternativhypothese im Alterskohortenvergleich erläutert. Die Analyse wird ebenfalls in Abschnitt 3.7. dargestellt.

3.6.1. Nullhypothese Alterskohortenvergleich

In der aktuellen grundlegenden Literatur der klinischen Chemie gibt es nur unter wenigen Konstellationen Vermerke, die auf probandenspezifische Änderungen der Laborparameter hinweisen. Diese beziehen sich in der Regel nicht auf das Alter, sondern auf Körpergröße und Körpergewicht sowie die entsprechende Ethnie des Patienten. Sie geben notwendige Hinweise bei der Interpretation von Laborwerten durch den behandelnden Arzt.

In der gängigen klinischen Praxis werden Referenzwerte so behandelt, dass diese keiner Altersadaptation unterliegen, sondern als klar definierte, nicht-variable Größe bestehen, obwohl es bereits Hinweise auf veränderliche Werte des Gerinnungssystems im Rahmen von Alterungsprozessen gibt, beispielsweise während der Entwicklung vom Neugeborenen zum Erwachsenen (Haase *et al.*, 2013; Toulon *et al.*, 2016).

Die Nullhypothese besagt somit, dass die mehrheitlich an jungen mittzwanziger Probanden erstellten Referenzwerte keine Altersabhängigkeit aufweisen.

3.6.2. Alternativhypothese

Im Vorfeld wurde bereits auf den Syntheseort, physiologische Funktion und die Rolle verschiedener Gerinnungsfaktoren eingegangen. In der Zusammenschau der biophysiologischen Alterungsprozesse ist es naheliegend, dass auch entsprechende alterungsassoziierte Veränderungen bei der serologischen Gerinnung auftreten (Franchi *et al.*, 2013; Toulon *et al.*, 2016; Yamamoto *et al.*, 2005).

Die Alternativhypothese besagt, dass sich eine wahrscheinlich altersabhängige Veränderung bei den Gerinnungsfaktoren einstellt, sodass eine signifikante Abweichung der bestimmten Laborparameter bei gesunden Individuen besteht, bei dem Vergleich der jüngsten Alterskohorte mit den anderen Kohorten. Die AG 1 entspricht am ehesten dem gängigen Referenzwertkollektiv. Durch den Vergleich dieser Kohorte mit den älteren Kohorten lassen sich altersabhängige Unterschiede genauer untersuchen.

3.7. Faktorendarstellung: Alterskohorten

Parameter	AG 1: 18-24 n = 228	AG 2: 25-34 n = 227	AG 3: 35-51 n = 227	AG 4: > 52 n = 225
Quick in %				
Median [Min-Max]; IQR	91 [62 - 100]; 12,3	93 [52 - 100]; 10,8	95 [64 - 100]; 11	95 [58 - 100]; 12
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	73,45 - 100	70 - 100	75,4 - 100	77,3 - 100
arithmetisches Mittel /2SD	90,2/17	91,1/17,8	92,7/16,2	92,8/15,6
Faktor II in %				
Median [Min-Max]; IQR	115 [77 - 174]; 31	111 [84 - 170]; 27	111 [76 - 177]; 25	115 [64 - 180]; 26
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	91 - 152,6	90,4 - 149	88 - 148,8	95 - 145
arithmetisches Mittel /2SD	117,8/38,9	114,5/35,9	115,3/36,4	115,8/34,3
Faktor V in %				
Median [Min-Max]; IQR	103 [47 - 155]; 27	108 [52 - 155]; 32 *	116 [45 - 185]; 31,5 ***	117 [60 - 176]; 28 ***
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	70 - 140	71 - 143,7	72 - 145,6	80,6 - 152,7
arithmetisches Mittel /2SD	103,4/41,5	106,7/43,4	112,4/45,9	117,6/43,6
Faktor VII in %				
Median [Min-Max]; IQR	118,5 [55 - 150]; 46	115 [61 - 150]; 32,5	121 [49 - 150]; 32	121 [67 - 150]; 33,5
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	73,4 - 150	80 - 150	84 - 150	86 - 150
arithmetisches Mittel /2SD	116,9/51,5	116,5/43,4	120,8/43,1	120,9/42
Faktor X in %				
Median [Min-Max]; IQR	120 [71 - 150]; 31	116 [76 - 150]; 24,5	117 [73 - 150]; 28	114 [72 - 150]; 24 **
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	91 - 150	92 - 148	89,8 - 150	88,6 - 148,7
arithmetisches Mittel /2SD	121,1/38,5	117,8/33,6	118,2/37,1	115,9/34,4

Tabelle 18. Parameterdarstellung der Gerinnungsfaktoren und des Quick. Markierung signifikanter Werte im Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur gegenüber dem Referenzwertkollektiv. Markierung mit * p-Wert

3. Ergebnisse

<0,05; Markierung mit ** p-Wert <0,01; Markierung mit *** p-Wert <0,001; Interquartilsabstand (IQR); doppelte Standardabweichung (2SD); Minimalwert (Min); Maximalwert (Max); Anzahl der Probanden (n).

Parameter	AG 1: 18-24 n = 228	AG 2: 25-34 n = 227	AG 3: 35-51 n = 227	AG 4: > 52 n = 225
Protein C in %				
Median [Min-Max]; IQR	112 [67 - 149]; 27,5	111 [73 - 149]; 25	113 [69 - 149]; 23,5	115 [82 - 149]; 21 *
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	88 - 149	83,4 - 146,3	86,8 - 149	93 - 149
arithmetisches Mittel /2SD	114,5/36,3	112,5/36,7	114,5/35,9	117,8/32,4
Freies Protein S in %				
Median [Min-Max]; IQR	110 [49 - 153]; 39	111 [32 - 153]; 41,75	107 [61 - 153]; 34,5	108 [59 - 153]; 30
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	63,9 - 153	68,4 - 153	79 - 153	81 - 152,4
arithmetisches Mittel /2SD	109,5/53,4	111,8/52,7	110,5/45,3	109,9/41,9
Prot. S Aktivität in %				
Median [Min-Max]; IQR	108 [59 - 153]; 30	110 [38 - 150]; 35	106 [34 - 150]; 36	110 [52 - 150]; 30 ***
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	81 - 152,4	56,4 - 150	68 - 150	74,3 - 150
arithmetisches Mittel /2SD	109,9/41,9	106,9/53,9	108,3/49,7	111,7/45,5
Protein Z in mg/l				
Median [Min-Max]; IQR	2,3 [0,5 - 4,8]; 0,8	2,1 [0,4 - 3,9]; 0,9	2,9 [0,5 - 6,4]; 0,9	2,2 [0,5 - 5,4]; 1
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	0,9 - 3,7	0,8 - 3,3	0,9 - 3,5	0,9 - 3,7
arithmetisches Mittel /2SD	2,3/1,5	2,1/1,5	2,3/1,6	2,3/1,6

Tabelle 19. Parameterdarstellung des Protein C, der freien Proteine S und Z und der Protein-S-Aktivität. Markierung signifikanter Werte im Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur gegenüber dem Referenzwertkollektiv. Markierung mit * p-Wert <0,05; Markierung mit ** p-Wert <0,01; Markierung mit *** p-Wert <0,001.

3. Ergebnisse

Parameter	AG 1: 18-24 n = 228	AG 2: 25-34 n = 227	AG 3: 35-51 n = 227	AG 4: > 52 n = 225
Prothrombinfragment 1+2 in pmol/l				
Median [Min-Max]; IQR	123,8 [37-493]; 74,8	119 [45 - 381]; 62,3	156,5 [48 - 453]; 88,2 ***	187 [78 - 835]; 90,5 ***
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	57,3 - 279,4	67,1 - 305	71,4 - 352,5	84,9 - 418,6
arithmetisches Mittel /2SD	141/134,5	142,4/138,5	170,9/164,2	210/223,5
D-Dimer in mg/l				
Median [Min-Max]; IQR	0,2 [0,17- 4,21]; 0,13	0,2[0,17 - 1,27]; 0,12	0,23 [0,17 - 1,74]; 0,12	0,27 [0,17 - 2,4]; 0,16
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	0,17 - 0,64	0,17 - 0,57	0,17 - 0,44	0,17 - 0,85
arithmetisches Mittel /2SD	0,3/0,84	0,26/0,31	0,27/0,36	0,35/0,57
Plasminogen in %				
Median [Min-Max]; IQR	111 [68 - 150]; 28,3	105 [63 - 150]; 27 **	106 [68 - 150]; 24,5 **	106 [50 - 150]; 19 **
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	83 - 148	82,4 - 145	81,8 - 139,6	83,3 - 134,7
arithmetisches Mittel /2SD	112,9/38,8	108,7/38,2	107,5/35,3	106,7/31,1
α2-Antiplasmin in %				
Median [Min-Max]; IQR	107 [88 - 121]; 11	106 [78 - 121]; 12	105 [82 - 121]; 8,5 **	103 [80 - 121]; 10 ***
5%-Perzentile – 95%- Perzentile	92,5 - 119	90,4 - 118,7	91 - 118,6	88 - 116
arithmetisches Mittel /2SD	107,1/15,5	104,9/16,4	104,7/15,4	102,7/15,9

Tabelle 20. Parameterdarstellung des Plasminogen, des D-Dimer, der Prothrombinfragmente 1+2 und des α2-Antiplasmin. Markierung signifikanter Werte im Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur gegenüber dem Referenzwertkollektiv. Markierung mit * p-Wert <0,05; Markierung mit ** p-Wert <0,01; Markierung mit *** p-Wert <0,001.

3.8. Schwangerschaft und Gerinnungsänderung

Die Blutgerinnung ist ein dynamisches System. Während einer Schwangerschaft entwickelt sich eine Hyperkoagulabilität des Gerinnungssystems mit dem physiologischen Effekt, dass das peripartale Blutungsrisiko reduziert wird (Barthels *et al.*, 2013; Brenner, 2004; Franchini, 2006). Während einer Schwangerschaft ergeben sich statistisch signifikant erhöhte Werte für einige Gerinnungsfaktoren (Stirling *et al.*, 1984). Diese Signifikanz wurde im Vergleich mit den gängigen Referenzwerten nachgewiesen. Eine Untersuchung ob eine signifikante Änderung von Gerinnungsparametern bei gesunden Schwangeren gegenüber einem geschlechtsadaptierten, gesunden, norddeutschen Kollektiv vorliegt war noch nicht erfolgt.

Zur Erstellung des Schwangerenkollektivs erfolgte die Untersuchung von insgesamt 193 gesunden Schwangeren am UKSH von Januar 2011 bis August 2016. Frauen mit rezidivierenden Aborten, stattgehabtem thrombembolischem Ereignis, stattgehabtem Myokardinfarkt oder Apoplex und anderweitig bekannter Blutungserkrankung wurden nicht in die Studie aufgenommen mit dem Ziel, ein möglichst gesundes Schwangerenkollektiv zu erstellen. Bei den Schwangeren erfolgte zu vier Zeitpunkten während der Schwangerschaft eine Gerinnungsuntersuchung. Die Untersuchungszeitpunkte lagen in der 10., 20., 30., und zwischen der 35. und 39. Schwangerschaftswoche. Daraus ergeben sich die in den Tabellen 21–23 angeführten Untersuchungsgruppen zum jeweiligen Zeitpunkt während der Schwangerschaft G1 bis G4. In den Tabellen werden Median, Minimalwert, Maximalwert, 5%-Perzentile und 95%-Perzentile, arithmetisches Mittel sowie doppelte Standardabweichung für den jeweiligen Parameter dargestellt.

Da ein erhöhtes Thromboserisiko bei Frauen besteht, die orale Kontrazeptiva einnehmen, wurden diese aus dem erstellten norddeutschen Referenzwertkollektiv entfernt (Gomes & Deitcher, 2004). Ebenfalls wurden alle männlichen Probanden und Frauen über dem 55. Lebensjahr aus dem Referenzwertkollektiv für den Vergleich mit der Kohorte der Schwangeren entfernt, sodass insgesamt zum Vergleich 191 gesunde Probandinnen verblieben. Dieses Kollektiv wird ebenfalls in den Tabellen 21–23 dargestellt.

Zusammenfassend ergab sich daraus folgende Nullhypothese: Eine Schwangerschaft geht mit einer Hyperkoagulabilität einher, die im Vergleich mit dem etablierten Referenzwertkollektiv besteht. Die getestete Alternativhypothese lautet, dass im Verlauf einer Schwangerschaft ebenfalls im Vergleich zu einem gesunden, norddeutschen, geschlechtsadaptierten, nicht orale Kontrazeptiva einnehmenden Kollektiv statistisch signifikante Unterschiede bestehen. Diese Vergleichsanalyse soll ebenfalls Grundlage für ein mögliches Referenzwertkollektiv für gesunde schwangere Probandinnen sein.

3.8.1. Faktorendarstellung Schwangere im Vergleich zum Referenzwertkollektiv

Parameter	Referenzwert-kollektiv	G 1: SSW-10	G 2: SSW-20	G 3: SSW-30	G 4: SSW-35-39
Quick in %	n = 191	n = 140	n = 164	n = 163	n = 150
Median [Min-Max]	94,5 [64 - 100]	99,5 [65 - 100]	100 [65 - 100]	100 [61 - 149]	100 [57 - 100]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	76 – 100	87 - 100	90,7 - 100	89 - 100	92 - 100
arithmetisches Mittel /2SD	92,49/15,76	96,6/10,9	98,0/9,4	98,3/12,4	98,3/10,0
Faktor II in %	n = 191	n = 136	n = 159	n = 160	n = 147 ***
Median [Min-Max]	108 [76 - 167]	132 [51 - 200]	144 [53 - 200]	150 [52 - 200]	150 [101-200]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	85,9 - 145,55	101 - 170,4	110 - 195,2	113 - 198	113 - 198
arithmetisches Mittel /2SD	112,11/36,31	133,1/47,8	145,6/47,0	151,4/46,8	152/47,7
Faktor V in %	n = 191	n = 161	n = 186	n = 193	n = 180 ***
Median [Min-Max]	113 [45 - 171]	117 [76 - 163]	122 [75 - 200]	127 [89 - 186]	134 [73 - 184]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	72,45 - 144	88 - 155	93 - 162	96 - 164	92 - 173
arithmetisches Mittel /2SD	110,2/46,38	118,4/39,8	124,0/42,7	128,3/41,3	133,4/45,712
Faktor VII in %	n = 191	n = 161	n = 185	n = 193	n = 178 ***
Median [Min-Max]	115 [61 - 150]	135 [70 - 169]	150 [42 - 208]	150 [63 - 254]	150 [41 - 252]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	76 - 150	91 – 150	115 - 150	142 – 197	139 - 227
arithmetisches Mittel /2SD	115,87/45,8	129,3/43,0	144,3/36,8	151,4/34,6	152,0/54,8
Faktor X in %	n = 191	n = 161	n = 184	n = 191	n = 178 ***
Median [Min-Max]	109 [71-150]	131 [53 - 193]	145 [21 - 150]	150 [67 - 256]	150 [57 - 196]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	80,9 - 147,55	96 – 150	110 - 150	105 - 169	115 - 166
arithmetisches Mittel /2SD	112,81/37,42	127,2/40,0	138,8/32,2	142,6/38,2	142,3/38,3

Tabelle 21. Parameterdarstellung des Quick und der Gerinnungsfaktoren bei Schwangeren. Markierung signifikanter Werte im Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur gegenüber dem Referenzwertkollektiv. Markierung mit * p-Wert <0,05; Markierung mit ** p-Wert <0,01; Markierung mit *** p-Wert <0,001.

Parameter	Referenzwert-kollektiv	G 1: SSW-10	G 2: SSW-20	G 3: SSW-30	G 4: SSW-35-39
Protein C in %	n = 191	n = 161	n = 186	n = 192	n = 166
Median [Min-Max]	111 [69 - 149]	112 [60 - 149]	121 [51 - 149]	121 [50 - 149]	116 [46 - 149]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	81 - 149	84 - 148	87 - 149	92 - 149	75 - 149
arithmetisches Mittel /2SD	112,89/37,3	112,6/39,4	120,1/42,5	122,6/39,1	115,7/43,4
Freies Protein S in %	n = 191	n = 160	n = 186	n = 192	n = 166 ***
Median [Min-Max]	99 [61 - 153]	59 [25 - 116]	57 [24 - 98]	50 [27 - 89]	49,5 [29 - 79]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	77,45 - 144,55	33 - 89	40 - 75	35 - 73	35 - 71
arithmetisches Mittel /2SD	102,61/38,4	60,4/33,6	57,9/23,8	51,6/22,7	51,0/21,3
Protein-S-Aktivität in %	n = 191	n = 161	n = 186	n = 193	n = 166 ***
Median [Min-Max]	100 [46 - 150]	56 [23 - 104]	49 [21 - 105]	39 [12 - 124]	37 [14 - 125]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	67,45 - 139,1	35 – 92	31 - 80	25 - 63	24 - 65
arithmetisches Mittel /2SD	101,34/43,69	59,1/34,2	50,7/29,3	41,6/27,0	40,2/30,0
Protein Z in mg/l	n = 191	n = 158	n = 148	n = 168	n = 92
Median [Min-Max]	2,1[0,52 - 3,7]	1,96[0,62-4,9]	2,8 [0,7 - 6,1]	2,67 [0,7–7,0]	2,5 [0,7 - 6,4]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	0,73 - 3,22	0,97 - 4,01	0,9 - 5,3	1,09 – 5,0	0,9 - 5,2
arithmetisches Mittel /2SD	2,02/1,46	2,2/1,9	2,8/2,3	2,8/2,4	2,7/2,4

Tabelle 22. Darstellung des Protein C, des freien Protein S, der Protein-S-Aktivität und des Protein Z bei Schwangeren. Markierung signifikanter Werte im Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur gegenüber dem Referenzwertkollektiv. Markierung mit * p-Wert <0,05; Markierung mit ** p-Wert <0,01; Markierung mit *** p-Wert <0,001.

Parameter	Referenzwert-kollektiv	G 1: SSW-10	G 2: SSW-20	G 3: SSW-30	G 4: SSW-35-39
Prothrombinfragment 1+2 in pmol/l	n = 191	n = 161	n = 186	n = 193	n = 179 ***
Median [min-max]	166 [62 - 418]	188 [52– 458]	295 [131-983]	421[102-1016]	483 [129- 1100]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	72,3 - 407,06	107 – 357	167 - 576	241 - 690	261 - 839
arithmetisches Mittel /2SD	183,09/186,89	203,0/155,6	326,1/268,6	438,4/297,0	514,2/359,0
D-Dimer in mg/l	n = 191	n = 161	n = 186	n = 193	n = 180 ***
Median [min-max]	0,24 [0,17 - 4,2]	0,4[0,17-4,1]	0,8 [0,17-3,7]	1,1 [0,24- 5,8]	1,46 [0,23-8,6]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	0,17 - 0,71	0,17 - 1,38	0,33 - 2,36	0,46 - 2,86	0,63 - 4,07
arithmetisches Mittel /2SD	0,35/1,06	0,56/0,99	0,98/1,29	1,29/1,60	1,75/2,34
Plasminogen in %	n = 191	n = 155	n = 175	n = 185	n = 175 ***
Median [min-max]	100 [70 - 148]	117 [65 - 150]	134 [82 - 150]	144,5 [94-150]	149 [82 - 150]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	80 - 128,65	86 – 149	108 - 150	114 - 150	114 - 150
arithmetisches Mittel /2SD	102,13/28,31	116,7/35,6	132,4/28,9	140,1/24,7	140,9/26,9
α2-Antiplasmin in %	n = 191	n = 155	n = 179	n = 184	n = 162 ***
Median [min-max]	106 [85 - 121]	109 [91 - 121]	109 [45- 121]	104 [70 - 121]	97 [44 - 121]
5%-Perzentile – 95%-Perzentile	92 - 117,55	97 - 120	90 - 120	89 - 117	76 - 115
arithmetisches Mittel /2SD	105,73/14,76	109,2/14,5	108,2/18,9	103,6/17,3	96,6/23,8

Tabelle 23. Darstellung der Prothrombinfragmente 1+2, des D-Dimer, des Plasminogen und des α2-Antiplasmin bei Schwangeren. Markierung signifikanter Werte im Kruskal-Wallis-Test mit Bonferroni-Korrektur gegenüber dem Referenzwertkollektiv. Markierung mit * p-Wert <0,05; Markierung mit ** p-Wert <0,01; Markierung mit *** p-Wert <0,001.

3.9. Statistisch signifikante Testungen: Alterskohortenvergleich

In den Tabellen 17 – 19 sind die Testungen mittels des Kruskal-Wallis-Tests mit Bonferroni Korrektur dargestellt. Die mit einem * versehenen Größen stellen eine signifikante Abweichung dar. Die Altersgruppe 1 (AG1) wurde als Referenzgröße verwendet und die anderen Gruppen gegen diese getestet.

Weder bei der Untersuchung des Quick noch bei der Untersuchung von Faktor II zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Alterskohortenuntersuchung. Es ließen sich für Faktor V in der AG 2 statistisch signifikante erhöhte Werte mit einem p-Wert von $<0,05$ nachweisen. In der AG3 und AG4 konnten für Faktor V ebenfalls statistisch signifikant erhöhte Werte nachgewiesen werden mit einem p-Wert von $<0,001$. Die Werte zeigten sich mit zunehmendem Alter ansteigend mit entsprechend höheren Werten in der AG4 gegenüber der AG3 und AG2.

Es ließen sich für Faktor X statistisch signifikant erniedrigte Werte mit einem p-Wert $<0,01$ in der AG4 nachweisen. Eine nicht-signifikante Tendenz zu niedrigeren Werten konnte bereits in den AG2 und AG3 dargestellt werden.

Für Faktor VII ließen sich in der Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen.

Bei der Untersuchung von Protein C ließen sich statistisch signifikant erhöhte Werte in der AG4 feststellen mit einem p-Wert von $<0,05$. Es konnten leicht erhöhte Werte ebenfalls in der AG3 gemessen werden, diese waren allerdings nicht statistisch signifikant.

Für das freie Protein S ließen sich in der Alterskohortenuntersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Es konnten für die Protein-S-Aktivität statistisch signifikant erhöhte Werte in der AG4 mit einem p-Wert von $<0,001$ festgestellt werden.

Für Protein Z ließen sich in der Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Alterskohortenuntersuchung nachweisen.

Es konnten für Prothrombinfragment 1+2 statistisch signifikant erhöhte Werte in der AG3 und AG4 mit jeweils einem p-Wert von $<0,001$ nachgewiesen werden. Die Werte zeigten sich in der AG4 höher als in der AG3.

Für die D-Dimere konnten in der Untersuchung keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Allerdings zeigten sich leicht erhöhte Werte ohne statistische Signifikanz in der AG4.

Für Plasminogen konnten statistisch signifikant erniedrigte Werte in der AG2, AG3 und AG4 nachgewiesen werden mit jeweils einem p-Wert von $<0,01$. Die Werte zeigten sich gleichbleibend erniedrigt in den Alterskohorten AG2, AG3 und AG4.

Für α_2 -Antiplasmin konnten statistisch signifikant erniedrigte Werte in der AG3 mit einem p-Wert $<0,01$ nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein weiterer Abfall in der AG4 mit einem p-Wert $<0,001$.

3.9.1. Statistisch signifikante Testungen: Schwangerenvergleich

In Tabelle 21 – 23 wurden die Ergebnisse der Untersuchung des Schwangerenkollektivs und die ermittelten Parameter des Referenzwertkollektivs für Frauen unter 55 Lebensjahren und ohne Einnahme von oralen Kontrazeptiva dargestellt. Es erfolgte je ein Vergleich der Schwangerenkohorten G1 – G4 gegenüber dem adaptiertem Referenzwertkollektiv.

Für den Quick ließen sich in der Untersuchung der Schwangerenkohorten gegenüber dem Referenzwertkollektiv keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Es zeigten sich in der Untersuchung für Faktor II statistisch signifikant erhöhte Spiegel, welche mit Dauer der Schwangerschaft zunahmen ($p < 0,001$). Dementsprechend konnten in der G4 deutlich höhere Werte gemessen werden als in der G1.

Ebenfalls zeigten sich statistisch signifikant erhöhte Spiegel für Faktor V, Faktor VII und Faktor X im Vergleich zu dem adaptierten Referenzwertkollektiv ($p < 0,001$). Korrespondierend zu den gemessenen Werten von Faktor II zeigte sich eine steigende Tendenz während der Schwangerschaft, sodass sich in der G4 deutlich höhere Werte als in der G1 nachweisen ließen.

Es waren keine statistisch signifikanten Veränderungen in den Schwangerschaftskohorten im Vergleich zum adaptierten Referenzwertkollektiv für Protein C und Protein Z nachweisbar. Allerdings zeigte sich für Protein C in den Kohorten G2 und G3 eine Tendenz zu erhöhten Werten mit einem Abfall auf das Ausgangsniveau in der G4.

Es ließen sich statistisch signifikant erhöhte Werte für D-Dimer, Prothrombinfragment 1+2, und Plasminogen nachweisen ($p < 0,001$). Diese Parameter stiegen kontinuierlich mit Dauer der Schwangerschaft an.

Im Vergleich der Schwangerenkohorten mit dem adaptierten Referenzwertkollektiv konnten statistisch signifikant erniedrigte Spiegel für $\alpha 2$ -Antiplasmin, Protein S und die Protein-S-Aktivität ($p < 0,001$) festgestellt werden. Diese Parameter wiesen einen stetigen Abfall im Verlauf der Schwangerschaft auf. Folglich ergaben sich deutlich niedrigere Werte für die Parameter in der Kohorte G4 als in der Kohorte G1.

3.10. Genetische Analyse

Bei der Untersuchung der Prothrombin-Genmutation G20210G>A im gesunden Spenderkollektiv ergab sich bei 907 ausgewerteten Probanden eine Heterozygoten-Häufigkeit von 2,76%. Die Homozygoten-Rate lag bei 0,2%. Dies entspricht wie in Abschnitt 1.1.9. dargestellt, nahezu exakt der bekannten Verteilung (Rosendaal *et al.*, 1998).

Ebenfalls ergab sich in derselben Stichprobe für die heterozygote Faktor-V-1691G>A-Mutation eine Häufigkeit von 5,51%. Dies entspricht der bereits in der Literatur bekannten Häufigkeit dieses Polymorphismus (Ridker *et al.*, 1997).

4. Diskussion

4.1. Diskussion: Altersunterschiede

Es wurde bereits nachgewiesen, dass im Säuglingsalter sowie in der Entwicklung zum Erwachsenen eine Änderung des Gerinnungssystems auftritt (Andrew *et al.*, 1992; Attard *et al.*, 2013). Obwohl diese Reifungs- und Alterungsprozesse bereits bekannt sind, stand eine weitere Untersuchung des Voranschreitens dieser Prozesse in einem gesunden Erwachsenenkollektiv aus Norddeutschland noch aus. Im Rahmen der durchgeführten Untersuchung wurden Nachweise von statistisch signifikanten Änderungen des Gerinnungssystems von Erwachsenen gefunden.

Diese, höchstwahrscheinlich altersbedingten, Veränderungen der Gerinnung betrafen nicht nur die einzelnen Gerinnungsfaktoren, sondern auch weitere pro- und antikoagulatorische Co-Faktoren sowie fibrinolytische Proteine. Diese Veränderungen können, neben arteriosklerotischen Alterungsprozessen, einen Einfluss auf die höhere Inzidenz von thrombotischen Ereignissen im höheren Lebensalter haben (Kiechl & Willeit, 1999). Steigende Werte für Faktor VII mit zunehmenden Lebensalter wurden bereits beschrieben (Balleisen *et al.*, 1985). Diese konnten in dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden.

Allerdings zeigte sich Faktor V statistisch signifikant erhöht. Es ist aufgrund des Progresses – also kontinuierlich steigender Werte in den Altersgruppen – anzunehmen, dass der Serumspiegel von Faktor V einer Altersabhängigkeit unterliegt. Dies wurde in geringem Ausmaß bereits untersucht (Chakrabarti *et al.*, 1975). Erhöhte Werte für Faktor V gehen mit einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt bei bestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) einher (Redondo *et al.*, 1999). Bei im Alter zunehmender Häufigkeit einer koronaren Herzkrankheit und zunehmendem Risiko für thrombotische Ereignisse sind ebenfalls die erhöhten Werte von Faktor V ursächlich mit in Betracht zu ziehen (Yamamoto *et al.*, 2005).

Faktor X zeigte sich wie o.g. in der AG4 statistisch signifikant erniedrigt. Als Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor wird er ebenfalls hepatisch synthetisiert (Barthels *et al.*, 2013). Dass diese Änderung erst in der AG4 auftrat, deutet auf eine mögliche weitere Änderung mit zunehmendem Lebensalter hin. Aufgrund seines Syntheseorts ist diese Änderung jedoch möglicherweise im Rahmen von hepatischen Alterungsprozessen oder auch hepatischen Schädigungen zu betrachten. Es bleibt zu erwähnen, dass das Signifikanzniveau niedriger lag als bei der gemessenen Änderung von Faktor V.

Antikoagulatorische Proteine wie Protein C und freies Protein S zeigten sich in den älteren Kohorten tendenziell erniedrigt. Bei der Protein-S-Aktivität zeigten sich statistisch signifikant erhöhte Werte in der AG4. Allerdings sind, wie bereits angesprochen, Protein S und die Protein-S-Aktivität sehr schwierig zu bestimmende Laborparameter. Trotz dieser statistisch signifikanten Testung, bei zuvor tendenziell niedrigeren Werten, bleibt die Relevanz fraglich. Denn wie in Abschnitt 2.4.12. dargestellt, weisen der Protein-S-Spiegel und die Protein-S-Aktivität erhebliche physiologische Unterschiede im Rahmen des Untersuchungszeitpunktes auf. Ebenfalls handelte es sich um erhöhte Werte der Protein-S-Aktivität ohne Hinweise auf klinisch relevante Blutungsereignisse bei den Patientenkohorten, sodass nicht von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden kann (Barthels *et al.*, 2013; Marlar & Gausman, 2011).

Statistisch signifikant erniedrigte Werte ließen sich ebenfalls für die antikoagulatorischen Proteine Plasminogen und $\alpha 2$ -Antiplasmin feststellen, während statistisch signifikant erhöhte Werte für das Prothrombinfragment 1+2 gemessen werden konnten.

Plasminogenmangelzustände können mit einem erhöhten Risiko für thrombembolische Ereignisse einhergehen (Mehta & Shapiro, 2008). Die festgestellten erniedrigten Werte können ebenfalls mitverantwortlich für die zunehmende Häufigkeit von thrombembolischen Ereignissen im Alter sein.

Verminderte Werte für $\alpha 2$ -Antiplasmin können einerseits bei einem Verbrauch im Rahmen einer generalisierten Fibrinolyse auftreten, andererseits auch selbst verursachend für eine Blutungskomplikationen sein, wenn stark erniedrigte Werte bestehen (Barthels *et al.*, 2013; Sakata & Aoki, 1982).

Neben diesen erniedrigten Faktoren zeigten sich die Parameter einer generellen Gerinnungsaktivität, der D-Dimer und die Prothrombinfragmente 1+2 erhöht. Die Werte des D-Dimers waren in der AG4 erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant. Allerdings wurde für den D-Dimer bereits eine Altersabhängigkeit beschrieben (Haase *et al.*, 2013; Toulon *et al.*, 2016). Prothrombinfragmente 1+2 zeigen sich üblicherweise, wie in Abschnitt 2.4.15. geschildert, bei einer bestehenden Gerinnungsaktivität gesteigert. Die Prothrombinfragmente 1+2 zeigten sich bereits in der AG3 gesteigert mit einem weiteren Anstieg in der AG4. Dies deutet auf eine bestehende Altersabhängigkeit hin. Ebenfalls bestehen bereits in der Literatur Hinweise auf steigende Werte im Alter (Cadroy *et al.*, 1992; Rosenkranz *et al.*, 2008). Die Konstellation der erhöhten Werte für die D-Dimere sowie für die Prothrombinfragmente 1+2 deuten demnach ebenfalls auf eine gesteigerte Gerinnungsaktivität im Alter hin.

Zusammenfassend zeigte sich in der Auswertung dieser Alterskohorten eine Verschiebung zu einer Hyperkoagulabilität bei steigendem Lebensalter, einerseits einhergehend mit erhöhten Gerinnungsfaktoren, andererseits mit erniedrigten Werten für antikoagulatorische Faktoren. Ferner zeigten sich die Messwerte einer generellen Gerinnungsaktivität erhöht. Diese Konstellation weist darauf hin, dass eine ständige Gerinnungsaktivität einen physiologischen Prozess im Alter darstellt, um klinisch manifesten thrombembolischen Ereignissen entgegenzuwirken. Dies könnte die erniedrigten Werte für die fibrinolytischen Proteine und für die bestehende Gerinnungsaktivität erklären.

4.2. Diskussion: Schwangerenvergleich

Bei zunehmender Dauer einer Schwangerschaft ergibt sich eine ansteigende Hyperkoagulabilität (Brenner, 2004; Hellgren, 2003). In der untersuchten Kohorte zeigten sich ebenfalls statistisch signifikant gesteigerte Werte für die Gerinnungsfaktoren sowie erniedrigte Werte für die antikoagulatorischen Parameter: freies Protein S sowie die Protein-S-Aktivität. In dieser Konstellation stiegen die Werte für die Gerinnungsfaktoren kontinuierlich während der Schwangerschaft, ebenso kontinuierlich kam es zu einem Abfall für Protein S. Dieser Effekt wurde ebenfalls bereits beschrieben (Bremme *et al.*, 1992). Ferner steht dies im Konsens mit der 2004 veröffentlichten Literatur von Brenner.

Allerdings zeigten sich in unserer untersuchten Kohorte die Werte für Faktor II, Faktor V und Faktor X statistisch signifikant erhöht. Dies steht im Widerspruch zu den 2010 publizierten Daten von Szecsi und Kollegen. Dort wurden im Vergleich mit nicht-schwangeren Frauen keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt.

Obwohl keine statistisch signifikante Steigerung für Protein C festzustellen war, zeigte sich eine leichte Neigung zu erhöhten Werten während des 2. Trimesters der Schwangerschaft, die sich zum Ende der Schwangerschaft wieder normwertig zeigten. Dieser Verlauf wurde ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben (Bremme *et al.*, 1992; Said *et al.*, 2010).

Während einer Schwangerschaft ist die fibrinolytische Aktivität reduziert (Bellart *et al.*, 1997; Cerneca *et al.*, 1997; Hellgren & Blombäck, 1981). In der untersuchten Kohorte zeigten sich statistisch signifikant erhöhte Werte für Plasminogen. Diese sind am ehesten durch eine vermehrte Produktion oder einen ausbleibenden Verbrauch bedingt. Dagegen zeigte sich das α 2-Antiplasmin statistisch signifikant erniedrigt. Diese laborchemische Konstellation ist möglicherweise durch einen kontinuierlichen Verbrauch von prokoagulatorischen Faktoren zu erklären. Ebenfalls sind die statistisch signifikant erhöhten Werte für D-Dimere sowie für das Prothrombinfragment 1+2 als Hinweise auf einen Verbrauch im Rahmen einer erhöhten Gerinnungsaktivität zu werten. Steigende Werte für die D-Dimere während einer Schwangerschaft sind in der Literatur bereits beschrieben worden (Hedengran *et al.*, 2016; Szecsi *et al.*, 2010). Allerdings zeigten sich die in dieser Kohorte untersuchten Werte der 95%-Perzentile für die D-Dimere im Vergleich zu den Daten von Said und Kollegen erhöht und im Vergleich zu den publizierten Daten von Szecsi und Kollegen erniedrigt (Said *et al.*, 2010; Szecsi *et al.*, 2010).

4.3. Zusammenfassung

Das Gerinnungssystem umfasst die Gerinnungskaskade mit den Gerinnungsfaktoren, Co-Faktoren und zelluläre Elemente. Die Blutgerinnung ist ein Multienzymsystem, bei dem bereits statistisch signifikante Änderungen im Kindes- und im Erwachsenenalter festgestellt wurden (Andrew *et al.*, 1992; Attard *et al.*, 2013; Balleisen *et al.*; 1985; Pötzsch & Madlener, 2010). Auch für schwangere Probanden wurden bereits veränderte Gerinnungsparameter beschrieben (Brenner, 2004; Franchini, 2006; Stirling *et al.*, 1984). Um gemessene laborchemische Parameter einordnen zu können, werden Referenzwerte benötigt. Diese erlauben eine Differenzierung zwischen normalen und pathologischen Parametern. Für die Messung von Referenzwerten werden etablierte Testverfahren mit hoher Präzision und niedriger Fehlerquote verwendet (Dörner & Deufel, 2013). Eine Untersuchung von Referenzwerten von Gerinnungsparametern in Abhängigkeit vom Lebensalter bei gesunden Probanden in Norddeutschland war bisher nicht erfolgt. Ebenso erfolgte bislang keine Untersuchung von Schwangeren gegenüber einer alters- und geschlechtsspezifischen Kohorte.

Aus diesem Grund wurde eine umfassende Gerinnungsuntersuchung einer gesunden norddeutschen Kohorte verschiedener Altersgruppen durchgeführt. Es konnten insgesamt 1011 Blutspender für das Referenzwertkollektiv gewonnen werden. Ausgeschlossen von der Teilnahme waren Erstspender sowie Probanden, die eine orale Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmer neben ASS einnahmen. Die Erhebung des Probandenkollektivs erfolgte vom 03.06.2014 bis 04.03.2015. Unter Wahrung des universitären Standards für die Behandlung laborchemischer Proben hämostaseologischer Natur erfolgte die Analyse der Proben in der speziellen Hämostaseologie des UKSH Kiel. Zur Praeanalytik erfolgte die Überprüfung, ob durch die besondere Punktionsart und Probengewinnung bei der Blutspende eine Verzerrung der Gerinnungsparameter auftrat. Dies konnte durch einen Vergleich mittels einer parallel durchgeführten peripher venösen Punktion mit einer Stichprobe von 19 Probanden ausgeschlossen werden. In der deskriptiven Statistik zeigte sich, dass sich alle Parameter bis auf Faktor V als nicht-normalverteilte Größen darstellen, was bei vielen biologischen Größen der Fall ist (Dörner & Deufel, 2013).

Zur Untersuchung statistisch signifikanter Unterschiede im Rahmen von Alterungsprozessen erfolgte die Aufteilung des Probandenkollektivs in 4 nahezu gleichgroße Altersgruppen: AG 1 (18-24 Jahre; n = 228), AG 2 (25-34 Jahre; n = 227), AG 3 (35-51 Jahre; n = 227) sowie AG 4 (>52 Jahre; n = 225). Da die AG 1 den gängigen Referenzwertkollektiven entspricht, erfolgte der Vergleich von AG1 gegenüber den übrigen Altersgruppen. Die Werte für Faktor V zeigten sich bereits in der AG2 erhöht ($p < 0,05$) und stiegen weiter in AG3 und AG4 an (jeweils $p < 0,001$). Die Protein-S-Aktivität zeigte sich signifikant in der AG4 gesteigert ($p < 0,001$). Ebenfalls ließen sich für Protein C in der AG4 erhöhte Werte feststellen ($p < 0,05$). Das Prothrombinfragment 1+2 zeigte sich gleichbleibend signifikant erhöht in der AG3 und AG4 ($p < 0,001$). Allerdings zeigte sich Faktor X in der AG4 erniedrigt ($p < 0,01$). Für Plasminogen konnten erniedrigte Werte in den AG2 sowie in den AG3 und AG4 nachgewiesen werden (jeweils $p < 0,01$). Für $\alpha 2$ -Antiplasmin zeigten sich erniedrigte Werte bereits in der AG3 ($p < 0,01$) mit weiterem Abfall in der AG4 ($p < 0,001$). Die Werte für Quick, D-Dimer, Faktor II, Faktor VII, freies Protein S, Protein Z und Fibrinogen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es erfolgte der Vergleich eines in Kiel generierten, gesunden, Schwangerenkollektivs mit dem erstellten Referenzwertkollektiv. Zur Parallelisierung wurden für diese Untersuchung Männer, Frauen über 55 Lebensjahren und diejenigen die orale Kontrazeptiva Einnahmen, aus dem Referenzwertkollektiv entfernt. Das verbliebene Referenzwertkollektiv umfasste 191 Probandinnen. Es zeigten sich statistisch signifikant erhöhte Werte für Faktor II, Faktor V, Faktor VII und Faktor X mit einem p-Wert $< 0,001$. Ebenfalls signifikant erhöht ließen sich D-Dimer, Prothrombinfragment 1+2 und Plasminogen nachweisen (p-Wert $< 0,001$). Statistisch signifikant erniedrigte Spiegel für $\alpha 2$ -Antiplasmin, Protein S und die Protein-S-Aktivität konnten mit einem p-Wert $< 0,001$ ebenfalls nachgewiesen werden. Für Protein C und Z ließen sich keine statistisch signifikanten Änderungen feststellen.

Die Ergebnisse der Alterskohortenuntersuchung der Gerinnungsfaktoren am Beispiel von Faktor V legen nahe, dass eine Altersabhängigkeit besteht. Die Werte für Faktor V stiegen kontinuierlich mit zunehmendem Alter, beginnend in der AG2. Ein Parameter einer generellen Gerinnungsaktivität, das Prothrombinfragment 1+2, zeigte sich ebenfalls mit einer ähnlich kontinuierlich steigenden Tendenz in den Altersgruppen AG3 und AG4. Die Werte für das D-Dimer als Gerinnungsmarker zeigten sich ebenfalls erhöht, allerdings nicht signifikant mit Zunahme des Alters. Insgesamt weist dies ebenfalls auf eine erhöhte Gerinnungsaktivität bei älteren Probanden hin. Der Fibrinolyse-Inhibitor $\alpha 2$ -Antiplasmin zeigte einen kontinuierlichen Abfall in den älteren Altersgruppen als Zeichen einer Altersabhängigkeit. Der fibrinolytische Parameter Plasminogen stellte sich erniedrigt in den älteren Kohorten dar. Plasminogen wies einen sukzessiven Abfall mit Zunahme des Alters auf als Hinweis auf eine bestehende Altersabhängigkeit. Zusammenfassend ergibt sich so die Konstellation von erhöhten

Gerinnungsfaktoren, gesteigerter Gerinnungsaktivität und von erniedrigten fibrinolytischen Parametern in den älteren Altersgruppen, was auf eine Verschiebung zu einer steigenden Hyperkoagulabilität mit zunehmendem Alter der untersuchten Individuen hindeutet. Zugleich weist diese Konstellation auf eine ständig ablaufende Gerinnungsaktivität hin. Diese Ergebnisse bei gesunden Probanden legen nahe, dass die ständige Aktivität manifesten thrombembolischen Ereignissen bei älteren Individuen entgegenwirken könnte.

Im Vergleich von Schwangeren mit dem Referenzwertkollektiv ergaben sich erhöhte Werte für die Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X. Diese Parameter stiegen mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft sukzessive an. Die Marker einer generellen Gerinnungsaktivität, D-Dimer und Prothrombinfragment 1+2, waren ebenfalls erhöht. Die Werte für den Fibrinolyse-Inhibitor α 2-Antiplasmin zeigten sich erniedrigt. Diese Ergebnisse stehen im Konsens mit der Literatur, wonach während einer Schwangerschaft eine Hyperkoagulabilität bei erniedrigtem fibrinolytischem Potential vorliegt (Bellart *et al.*, 1997; Brenner, 2004; Cerneca *et al.*, 1997). Die Werte widersprechen teilweise den Ergebnissen anderer Autoren, welche keine erhöhten Werte für Gerinnungsfaktoren während einer Schwangerschaft feststellen konnten (Szecsi *et al.*, 2010).

Abschließend kann gefolgert werden, dass aufgrund der festgestellten Unterschiede im Vergleich der Altersgruppen bei Verdacht auf eine Gerinnungserkrankung zu empfehlen ist, gemessene Laborparameter an altersadaptierten Referenzgrenzen zu interpretieren. Dies kann verhindern, dass gesunde Individuen fälschlicherweise als krank und kranke Individuen irrtümlicherweise als gesund eingeordnet werden.

4.4. Fehleranalyse

4.4.1. Fehler im Rahmen der präklinischen Prozesse

Ein klinisch bekannter und gerade deshalb besonders wichtiger Aspekt der Gerinnungsdiagnostik stellt die zeitliche Instabilität dar. Wie bereits in Abschnitt 2.3 angeführt, wurden verschiedene vorsorgliche Aspekte zur Sicherung einer definitiven, im reliablen Zeitrahmen liegenden, Untersuchung der Blutproben ergriffen. Trotz optimierter Arbeitsabläufe sind vereinzelte Verzögerungen im Rahmen des Transportes nicht immer auszuschließen. Dennoch blieb während der Studie der klinische Standard einer Bearbeitung innerhalb von 4 Stunden gewahrt.

Unter diesem Aspekt ist zu erwähnen, dass Faktor V im Verdacht steht, ein sogenannter labiler Faktor zu sein, sodass er rasch in einer Probe an Aktivität verlieren könnte und sich dementsprechend das Risiko für eine Fehlmessung erhöht (Barthels *et al.*, 2013).

Ein weiterer, in Abschnitt 2.2. dargestellter Aspekt bezieht sich auf die Selektion der Blutspender. Durch den alleinigen Einschluss von Dauerspendern als Probanden ist mit hinlänglicher Sicherheit von einer sicheren, unauffälligen klinischen Anamnese auszugehen.

4.4.2. Fehler im Rahmen innerklinischer Prozesse

Einen Aspekt stellt die personelle Struktur der speziellen Hämostaseologie dar. Da ein wesentlicher Anteil der speziellen Blutprobenanalyse durch einen einzelnen Mitarbeiter erfolgte, können ggf. individuelle, repetitive Fehler ein nahezu systemisches Ausmaß erreichen. Allerdings ist diese Wahrscheinlichkeit aufgrund der gängigen und regelmäßig kontrollierten Arbeit im kleinen Team beinahe unmöglich und sollte an dieser Stelle nur der Vollständigkeit halber angemerkt werden.

4.5. Begrenzungen dieser Doktorarbeit/Fragestellung:

Trotz der umfassenden Analyse der bestehenden Blutproben, einschließlich der ausführlichen schriftlichen Anamnese, bleibt durch das Ausbleiben eines näheren Probanden-Untersucher-Kontaktes eine unbekannte Störgröße bestehen. Durch die gegebene Praeanalytik sowie den Arzt-Probanden-Kontakt als Dauerspender ist diese jedoch nur in geringem Ausmaß als einflussnehmend zu betrachten.

Ferner ergibt sich als möglicherweise konfundierender Faktor, dass Probanden unter monetären Gesichtspunkten bei der Abgabe der Blutprobe/Blutspende falsche Angaben auf den Aufklärungsbögen gemacht haben könnten, um mehrmalig daran teilnehmen zu können. Auch bei der bestehenden Selektion ähnlicher Laborwerte in Korrespondenz zum Spendedatum sowie zum Geburtsdatum bleibt ein geringes Restrisiko für eine Verzerrung bestehen. Allerdings ist aufgrund der Größe des Kollektivs von einem marginalen Risiko auszugehen.

Insbesondere aufgrund der zunehmenden Bedeutung der geriatrischen Medizin besteht ein bedeutendes Ziel darin, auch für weitere Parameter der klinischen Chemie eine Altersadaptation zu diskutieren. Aufgrund von bis ins höhere Alter klinisch oft vergleichsweise gesunden Patienten ist es von besonderer Bedeutung, ihnen über eine entsprechende klinisch-laborchemische Diagnostik eine möglichst valide Therapie zu ermöglichen. Nichts wäre fataler als eine fehlerhafte Therapie aufgrund von falsch gewählten Referenzintervallen. An Bedeutung gewinnen korrekt gewählte Referenzwerte auch aufgrund der zunehmend kostenorientierten Medizin. Bei beispielsweise klinisch mangelnder Korrespondenz zwischen fehlender Klinik aber leichtgradig veränderter Laborparameter wäre eine wiederholte Testung indiziert, um ein korrespondierendes Ergebnis zu erhalten. Wenn allerdings durch korrekt gestellte Referenzwerte bereits in der ersten Untersuchung keine Auffälligkeiten bestehen, weil es altersadaptiert im Normbereich liegt, wird möglicherweise eine Kostenreduktion ermöglicht.

4.6. Ausblick

Zusammenfassend stellt eine zielgerichtete, altersadaptierte laborchemische Diagnostik einen wegweisenden Baustein in der innerklinischen Medizin dar. Insbesondere im Rahmen des bestehenden, permanent und rapide ansteigenden Fortschritts der Medizin mit immer genaueren Messmethoden bleibt eine Überprüfung der eigenen bzw. bisherigen Arbeitsweise essenziell. Schleichende Prozesse wie das zunehmende Lebensalter der Patienten sowie die ausgeweiteten diagnostischen Standards stellen insbesondere die Labormedizin unter monetären Aspekten vor Herausforderungen. Um eine adäquate Versorgung langfristig zu gewährleisten, ist eine weitere Überprüfung der bisherigen Standardverfahren und der entsprechenden Referenzwerte unerlässlich, sodass eine wissenschaftlich fundierte, ausreichende Diagnostik ermöglicht wird.

Um die Aufmerksamkeit auf eine ggf. bestehende Altersproblematik zu richten oder zur Bewertung von Laborwerten durch den behandelnden Arzt ist es möglicherweise sinnvoll, in digitalen Laborprogrammen bestimmte Parameter mit einer Kurzinformation zu versehen. Dadurch könnte ähnlich zu den Werten für die Glomeruläre-Filtrations-Rate (GFR) durch diese zusätzliche, einfach zu erhaltende Information unnötiger Arbeitsaufwand, Rückfragen oder möglicherweise eine erneute Labordiagnostik abgewendet werden.

Es ist naheliegend, dass nicht allein die Gerinnungsparameter einer Altersabhängigkeit unterliegen. Da die Gerinnungsfaktoren vordringlich hepatisch synthetisiert werden, sollten Korrelationen zwischen hepatischer Syntheseleistung und Gerinnungsfaktoren im Alter untersucht werden. Es bleibt von Interesse, ob die bestehenden Änderungen möglicherweise primär durch eine hepatische Funktionsänderung bedingt sind. Allerdings ist eine Einschränkung der Syntheseleistung unwahrscheinlich aufgrund der erhöhten Werte der Gerinnungsfaktoren. Aufgrund der ebenfalls bekannten Teilsynthese von Gerinnungsfaktoren und gerinnungsaktiven Proteinen im Endothel, Faktor V, Faktor VIII, Protein C und Protein S, sollte auch eine ebensolche Korrelation von Alterungsprozessen im Endothel gegenüber veränderten Serumspiegeln untersucht werden (Duckers *et al.*, 2010).

5. Literaturverzeichnis

- Adam, Soheir S.; Key, Nigel S.; Greenberg, Charles S. (2009): D-dimer antigen. Current concepts and future prospects. In: *Blood* 113 (13), S. 2878–2887.
- Alhenc-Gelas, M.; Canonico, M.; Morange, P. E.; Emmerich, J. (2010): Protein S inherited qualitative deficiency. Novel mutations and phenotypic influence. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 8 (12), S. 2718–2726.
- Andrew, M.; Vegh, P.; Johnston, M.; Bowker, J.; Ofosu, F.; Mitchell, L. (1992): Maturation of the hemostatic system during childhood. In: *Blood* 80 (8), S. 1998–2005.
- Arya, M.; Lopez, J. A.; Romo, G. M.; Cruz, M. A.; Kasirer-Friede, A.; Shattil, S. J.; Anvari, B. (2003): Glycoprotein Ib-IX-mediated activation of integrin $\alpha(\text{Ib})\beta(3)$: effects of receptor clustering and von Willebrand factor adhesion. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 1 (6), S. 1150–1157.
- Asselta, R.; Tenchini, M. L.; Duga, S. (2006): Inherited defects of coagulation factor V. The hemorrhagic side. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 4 (1), S. 26–34.
- Attard, C.; van der Straaten, T.; Karlaftis, V.; Monagle, P.; Ignjatovic, V. (2013): Developmental hemostasis. Age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 11 (10), S. 1850–1854. DOI: 10.1111/jth.12372.
- Balleisen, L.; Bailey, J.; Epping, P. H.; Schulte, H.; van de Loo, J. (1985): Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population. I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. In: *Thromb Haemost* 54 (2), S. 475–479.
- Barthels, Monika; Alban, Susanne; Bergmann, Frauke; Czwalinna, Andreas; Ganser, Arnold; Siegemund, Annelie et al. (Hg.) (2013): Das Gerinnungskompandium. Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Bellart, J.; Gilibert, R.; Fontcuberta, J.; Borrell, M.; Miralles, R. M.; Cabero, L. (1997): Fibrinolysis changes in normal pregnancy. In: *Journal of perinatal medicine* 25 (4), S. 368–372.
- Bertina, R. M. (1992): Protein C activity and antigen. In: Jørgen Jespersen, Rogier M. Bertina und F. Haverkate (Hg.): ECAT assay procedures. A manual of laboratory techniques. Dordrecht, Boston: Springer, S. 85–98.
- Bertina, R. M.; Koeleman, B. P.; Koster, T.; Rosendaal, F. R.; Dirven, R. J.; Ronde, H. de et al. (1994): Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. In: *Nature* 369 (6475), S. 64–67.
- Borgel, D.; Gandrille, S.; Aiach, M. (1997): Protein S deficiency. In: *Thromb Haemost* 78 (1), S. 351–356.
- Bosler, David; Mattson, Joan; Crisan, Domnita (2006): Phenotypic Heterogeneity in Patients with Homozygous Prothrombin 20210AA Genotype. A paper from the 2005 William Beaumont Hospital Symposium on Molecular Pathology. In: *The Journal of molecular diagnostics : JMD* 8 (4), S. 420–425.
- Bremme, K.; Ostlund, E.; Almqvist, I.; Heinonen, K.; Blombäck, M. (1992): Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. In: *Obstetrics and gynecology* 80 (1), S. 132–137.

- Brenner, Benjamin (2004): Haemostatic changes in pregnancy. In: *Thrombosis research* 114 (5-6), S. 409–414.
- Bruhn, Hans D.; Hach-Wunderle, Viola; Schambeck, Christian M.; Scharf, Rüdiger E. (2010): Hämostaseologie für die Praxis. Sicher durch den klinischen Alltag. 2. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften (Onkologie).
- Cadroy, Y.; Pierrejean, D.; Fontan, B.; Sié, P.; Boneu, B. (1992): Influence of aging on the activity of the hemostatic system. Prothrombin fragment 1+2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in 80 healthy subjects with age ranging from 20 to 94 years. In: *Nouvelle revue française d'hématologie* 34 (1), S. 43–46.
- Castoldi, Elisabetta; Hackeng, Tilman M. (2008): Regulation of coagulation by protein S. In: *Current opinion in hematology* 15 (5), S. 529–536.
- Castoldi, Elisabetta; Maurissen, Lisbeth F. A.; Tormene, Daniela; Spiezia, Luca; Gavasso, Sabrina; Radu, Claudia et al. (2010): Similar hypercoagulable state and thrombosis risk in type I and type III protein S-deficient individuals from families with mixed type I/III protein S deficiency. In: *Haematologica* 95 (9), S. 1563–1571.
- Ceclie, H.; Spaargaren-van Riel, C. C.; Bertina, R. M.; Vos, H. L. (2004): G20210A is a functional mutation in the prothrombin gene; effect on protein levels and 3'-end formation. In: *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2 (1), S. 119–127.
- Cerneca, F.; Ricci, G.; Simeone, R.; Malisano, M.; Alberico, S.; Guaschino, S. (1997): Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. In: *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 73 (1), S. 31–36.
- Chakrabarti, R.; Brozovic, M.; North, W. R.; Stirling, Y.; Meade, T. W. (1975): Effects of age on fibrinolytic activity and factors V, VII and VIII. In: *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 68 (4), S. 267–268.
- Comp, P. C.; Nixon, R. R.; Cooper, M. R.; Esmon, C. T. (1984): Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. In: *The Journal of clinical investigation* 74 (6), S. 2082–2088.
- Dahlbäck, Björn (2011): C4b-binding protein. A forgotten factor in thrombosis and hemostasis. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 37 (4), S. 355–361.
- Dörner, Klaus; Deufel, Thomas (2013): Klinische Chemie und Hämatologie. 73 Tabellen. 8., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Taschenlehrbuch).
- Esmon, Charles T. (2003): The protein C pathway. In: *Chest* 124 (3 Suppl), 26S–32S.
- Franchi, Franca; Biguzzi, Eugenia; Martinelli, Ida; Bucciarelli, Paolo; Palmucci, Claudia; D'Agostino, Simona; Peyvandi, Flora (2013): Normal reference ranges of antithrombin, protein C and protein S. Effect of sex, age and hormonal status. In: *Thrombosis research* 132 (2), e152–7.
- Franchini, Massimo (2006): Haemostasis and pregnancy. In: *Thromb Haemost* 95 (3), S. 401–413.
- Goldenberg, N. A.; Manco-Johnson, M. J. (2008): Protein C deficiency. In: *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* 14 (6), S. 1214–1221.

- Gomes, Marcelo P. V.; Deitcher, Steven R. (2004): Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. A clinical review. In: *Archives of internal medicine* 164 (18), S. 1965–1976.
- Grandone, E.; Margaglione, M.; Colaizzo, D.; D'Andrea, G.; Cappucci, G.; Brancaccio, V.; Di Minno, G. (1998): Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism. Roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 179 (5), S. 1324–1328.
- Greengard, J. S. (1995): PSEUDO-HOMOZYGOUS ACTIVATED PROTEIN-C RESISTANCE DUE TO COINHERITANCE OF HETEROZYGOUS FACTOR V-R506Q AND TYPE-I FACTOR-V DEFICIENCY ASSOCIATED WITH THROMBOSIS. In: *Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 73, No. 6), S. 1361.
- Griffin, J. H.; Evatt, B.; Zimmerman, T. S.; Kleiss, A. J.; Wideman, C. (1981): Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. In: *The Journal of clinical investigation* 68 (5), S. 1370–1373.
- Haase, Christine; Joergensen, Maja; Ellervik, Christina; Joergensen, Mikala Klok; Bathum, Lise (2013): Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer. Evidence for a marked increase by age. In: *Thrombosis research* 132 (6), S. 676–680.
- Haeberli, A. (1999): Prothrombin fragment F1+2. In: Jørgen Jespersen, Rogier M. Bertina und Frits Haverkate (Hg.): *Laboratory techniques in thrombosis. A manual*. 2nd rev. ed. of the ECAT Assay procedures. Dordrecht: Kluwer, S. 217–222.
- Hedengran, Katrine K.; Andersen, Malene R.; Stender, Steen; Szecsi, Pal B. (2016): Large D-Dimer Fluctuation in Normal Pregnancy. A Longitudinal Cohort Study of 4,117 Samples from 714 Healthy Danish Women. In: *Obstetrics and gynecology international* 2016, S. 3561675.
- Hellgren, M.; Blombäck, M. (1981): Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. In: *Gynecologic and obstetric investigation* 12 (3), S. 141–154.
- Hellgren, Margareta (2003): Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 29 (2), S. 125–130.
- Hoylaerts, M.; Rijken, D. C.; Lijnen, H. R.; Collen, D. (1982): Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. In: *The Journal of biological chemistry* 257 (6), S. 2912–2919.
- J, Mateo; A, Oliver; M, Borrell; N, Sala; J, Fontcuberta (1997): Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism--results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). In: *Thromb Haemost* 77 (3), S. 444–451.
- Kate, M. K. ten; van der Meer, J. (2008): Protein S deficiency: a clinical perspective. In: *Haemophilia* 14 (6), S. 1222–1228.
- Kiechl, S.; Willeit, J. (1999): The natural course of atherosclerosis. Part II. Vascular remodeling. Bruneck Study Group. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19 (6), S. 1491–1498.
- Kneser, Ulrich; Horch, Raymund; Lehnhardt, Marcus (2016): *Grundkurs Mikrochirurgie*.
- Lancellotti, Stefano; Cristofaro, Raimondo de (2009): Congenital prothrombin deficiency. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 35 (4), S. 367–381.

- Lechner, K. (2012): Hämophilie. In: H. Joachim Deeg (Hg.): Blut und blutkrankheiten. Teil 9 blutgerinnung und hamorrhagische diathesen. [Place of publication not identified]: Springer, S. 12–175.
- Mahasandana, Chularatana; Suvatte, Vinai; Chuansumrit, Ampaiwan; Mariar, Richard A.; Manco-Johnson, Marilyn J.; Jacobson, Linda J.; Hathaway, William E. (1990): Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. In: *The Journal of Pediatrics* 117 (5), S. 750–753.
- Mahmoodi, B. K.; Brouwer, J. L.; Kate, M. K. ten; Lijfering, W. M.; Veeger, N. J.; Mulder, A. B. et al. (2010): A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 8 (6), S. 1193–1200.
- Marlar, Richard A.; Gausman, Jana N. (2011): Protein S abnormalities. A diagnostic nightmare. In: *American journal of hematology* 86 (5), S. 418–421.
- Meeks, S. L.; Abshire, T. C. (2008): Abnormalities of prothrombin. A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment. In: *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 14 (6), S. 1159–1163.
- Mehta, R.; Shapiro, A. D. (2008): Plasminogen deficiency. In: *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 14 (6), S. 1261–1268.
- Miletich, J.; Sherman, L.; Broze, G., JR (1987): Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. In: *The New England journal of medicine* 317 (16), S. 991–996.
- Moerloose, Philippe de; Boehlen, Françoise; Neerman-Arbez, Marguerite (2010): Fibrinogen and the risk of thrombosis. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 36 (1), S. 7–17.
- Nachtigall, Christof; Wirtz, Markus Antonius (2013): Wahrscheinlichkeitsrechnung und Inferenzstatistik. 6. Aufl. Weinheim: Beltz Juventa (Statistische Methoden für Psychologen, / Markus Wirtz; Christof Nachtigall ; Teil 2).
- Norstrøm, Eva; Thorelli, Elisabeth; Dahlbäck, Björn (2002): Functional characterization of recombinant FV Hong Kong and FV Cambridge. In: *Blood* 100 (2), S. 524–530.
- Parker, Ri; Gralnick, Hr (1986): Identification of platelet glycoprotein IIb/IIIa as the major binding site for released platelet-von Willebrand factor [published erratum appears in Blood 1987 Jun;69(6):1789]. In: *Blood* 68 (3), S. 732–736.
- Plow, E. F.; Loftus, J. C.; Levin, E. G.; Fair, D. S.; Dixon, D.; Forsyth, J.; Ginsberg, M. H. (1986): Immunologic relationship between platelet membrane glycoprotein GPIIb/IIIa and cell surface molecules expressed by a variety of cells. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83 (16), S. 6002–6006.
- Poller, L. (2004): International Normalized Ratios (INR). The first 20 years. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2 (6), S. 849–860.
- Poort, SR; Rosendaal, Fr; Reitsma, Ph; Bertina, Rm (1996): A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. In: *Blood* 88 (10), S. 3698–3703.
- Pötzsch, Bernd; Madlener, Katharina (2010): Hämostaseologie. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

- Redondo, M.; Watzke, H. H.; Stucki, B.; Sulzer, I.; Biasiutti, F. D.; Binder, B. R. et al. (1999): Coagulation factors II, V, VII, and X, prothrombin gene 20210G--A transition, and factor V Leiden in coronary artery disease. High factor V clotting activity is an independent risk factor for myocardial infarction. In: *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19 (4), S. 1020–1025.
- Reitsma, P. H.; Bernardi, F.; Doig, R. G.; Gandrille, S.; Greengard, J. S.; Ireland, H. et al. (1995): Protein C deficiency. A database of mutations, 1995 update. On behalf of the Subcommittee on Plasma Coagulation Inhibitors of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. In: *Thromb Haemost* 73 (5), S. 876–889.
- Ridker, P. M.; Miletich, J. P.; Hennekens, C. H.; Buring, J. E. (1997): Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. Implications for venous thromboembolism screening. In: *JAMA* 277 (16), S. 1305–1307.
- Righini, M.; Perrier, A.; Moerloose, P. de; Bounameaux, H. (2008): D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis. 20 years later. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 6 (7), S. 1059–1071.
- Rijken, D. C.; Lijnen, H. R. (2009): New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. In: *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 7 (1), S. 4–13.
- Rosendaal, F. R.; Doggen, C. J.; Zivelin, A.; Arruda, V. R.; Aiach, M.; Siscovick, D. S. et al. (1998): Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. In: *Thromb Haemost* 79 (4), S. 706–708.
- Rosendaal, Fr; Koster, T.; Vandenbroucke, Jp; Reitsma, Ph (1995): High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) [see comments]. In: *Blood* 85 (6), S. 1504–1508.
- Rosenkranz, Andrea; Koestenberger, Martin; Novak, Michael; Cvirn, Gerhard; Leschnik, Bettina; Gamillscheg, Andreas et al. (2008): Pediatric patients with congenital heart disease. Thrombin generation measured by calibrated automated thrombography. In: *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 19 (5), S. 389–393.
- Said, Joanne M.; Ignjatovic, Vera; Monagle, Paul T.; Walker, Susan P.; Higgins, John R.; Brennecke, Shaun P. (2010): Altered reference ranges for protein C and protein S during early pregnancy. Implications for the diagnosis of protein C and protein S deficiency during pregnancy. In: *Thromb Haemost* 103 (5), S. 984–988.
- Sakata, Yoichi; Aoki, Nobuo (1982): Significance of Cross-Linking of α 2-Plasmin Inhibitor to Fibrin in Inhibition of Fibrinolysis and in Hemostasis. In: *The Journal of clinical investigation* 69 (3), S. 536–542.
- Seligsohn, U.; Lubetsky, A. (2001): Genetic susceptibility to venous thrombosis. In: *The New England journal of medicine* 344 (16), S. 1222–1231.
- Simioni, P.; Prandoni, P.; Lensing, A. W.; Scudeller, A.; Sardella, C.; Prins, M. H. et al. (1997): The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506--Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). In: *N Engl J Med* 336 (6), S. 399–403.
- Simmonds, Rachel E.; Zöller, Bengt; Ireland, Helen; Thompson, Elizabeth; Frutos, Pablo García De; Dahlbäck, Björn; Lane, David A. (1997): Genetic and Phenotypic Analysis of a Large (122-Member) Protein S--Deficient Kindred Provides an Explanation for the Familial Coexistence of Type I and Type III Plasma Phenotypes. In: *Blood* 89 (12), S. 4364–4370.

Stefano, Valerio de; Martinelli, Ida; Mannucci, Pier Mannuccio; Paciaroni, Katia; Chiusolo, Patrizia; Casorelli, Ida et al. (1999): The Risk of Recurrent Deep Venous Thrombosis among Heterozygous Carriers of Both Factor V Leiden and the G20210A Prothrombin Mutation. In: *N Engl J Med* 341 (11), S. 801–806.

Stirling, Y.; Woolf, L.; North, W. R.; Seghatchian, M. J.; Meade, T. W. (1984): Haemostasis in normal pregnancy. In: *Thromb Haemost* 52 (2), S. 176–182.

Svensson Peter J.; Dahlback Bjorn: Resistance to Activated Protein C as a Basis for Venous Thrombosis.

Szecei, Pal B.; Jørgensen, Maja; Klajnbard, Anna; Andersen, Malene R.; Colov, Nina P.; Stender, Steen (2010): Haemostatic reference intervals in pregnancy. In: *Thromb Haemost* 103 (4), S. 718–727.

Tait, R. C.; Walker, I. D.; Reitsma, P. H.; Islam, S. I.; McCall, F.; Poort, S. R. et al. (1995): Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. In: *Thromb Haemost* 73 (1), S. 87–93.

Toulon, Pierre; Berruyer, Micheline; Brionne-François, Marie; Grand, François; Lasne, Dominique; Telion, Caroline et al. (2016): Age dependency for coagulation parameters in paediatric populations. Results of a multicentre study aimed at defining the age-specific reference ranges. In: *Thromb Haemost* 116 (1), S. 9–16.



Vasse, Marc (2008): Protein Z, a protein seeking a pathology. In: *Thromb Haemost* 100 (4), S. 548–556.

Vos, H. L. (2006): Inherited defects of coagulation Factor V. The thrombotic side. In: *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 4 (1), S. 35–40.

Walker, I. D.; Jennings, I. (2009): Dilemmas in Heritable Thrombophilia Testing. In: Steve Kitchen, John David Olson und F. E. Preston (Hg.): *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. Chichester, West Sussex, Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, S. 147–159.

Yamamoto, Koji; Takeshita, Kyosuke; Kojima, Tetsuhito; Takamatsu, Junki; Saito, Hidehiko (2005): Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation. Implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. In: *Cardiovascular research* 66 (2), S. 276–285.

6. Ethik-Votum

 	ETHIK-KOMMISSION der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
<p>Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 62 • 48149 Münster</p> <p>Frau Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Str. 33 48149 Münster</p>	<p>Von-Esmarch-Str. 62 D-48149 Münster</p> <p>Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90 Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97 E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de Website: http://www.ukmuenster.de/ethikkommission</p> <p>Bearbeiter: Pa gedruckt: 23. April 2009</p>
<p>Unser Aktenzeichen: 2008-161-f-S (<u>bitte immer angeben!</u>)</p> <p>Studiencode:</p> <p>Titel des Forschungsvorhabens: „Assoziation zwischen genetischen Polymorphismen, Grunderkrankungen und Umwelteinflüssen für die Entstehung und den Verlauf thromboembolischer Erkrankungen im Kindesalter - und jungen Erwachsenenalter“</p> <p>Ihr Ergänzungsantrag vom 07. April 2008</p>	
<p>Sehr geehrte Frau Professor Nowak-Göttl,</p> <p>für das oben genannte Forschungsvorhaben (Ergänzungsantrag) haben Sie die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.</p> <p>Die Ethik-Kommission hat Ihren Antrag einschließlich ergänzender Unterlagen vom 13.02.2009, 11.03.2009 und 24.03.2009 in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft und beschlossen:</p> <p>Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.</p> <p>Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.</p> <p>Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Über die Gebühren erhalten Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid.</p>	
<small>Mitglieder: O. Schöber (Vorsitzender), H.-W. Bohe (Stellv. Vorsitzender) A. Autero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hücklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H.-D. Sternmeyer, D. Voß, I. Wolf, Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing</small>	

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
unser Az.: 2000-1514-S
Abschließendes Votum vom 23. April 2006

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictrp/en/>

Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar Schober
Vorsitzender der Ethik-Kommission

7. Anhang

7.1. Blutungsfragebogen

ID Nr. _____

Anamnesebogen für Erwachsene - Eigenbeurteilung -

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten gerne wissen, ob bei Ihnen oder in Ihrer Familie Gefäßerkrankungen oder Störungen der Blutgerinnung vorliegen.

- 1) Dazu gehören z. B. Thrombosen, Herzinfarkt & Schlaganfall, Fehl- und Frühgeburten oder für die Schwangerschaftsdauer zu leichte Neugeborene.
- 2) Auch gehören Störungen mit verlängerter Blutungsneigung und Wundheilungsstörungen dazu.

Ich bin eine/ein ☐ Frau ☒ Mann; ich bin _____ Jahre alt

Meine Körpergröße beträgt _____ cm; mein Gewicht beträgt _____ kg

Meine Nationalität ist _____ Meine Blutgruppe lautet _____

☐ Ich bin Nichtraucher

☐ Ich bin Nichtraucher und habe bis zum _____ Lebensalter geraucht

☐ Ich rauche _____ Zigaretten pro Tag

☐ Ich bin gesund, bei mir liegen keine der unten genannten Erkrankungen vor.

Thrombose ☐ Herzinfarkt ☐ Schlaganfall ☐ Blutungsneigung ☐ Wundheilungsstörung ☐

Nur für Frauen:

☐ Ich nehme die „Pille“: _____ [bitte Präparat angeben]

☐ Ich nehme keine „Pille“.

☐ Ich habe keine Fehl-, Früh- oder Totgeburt erlitten

☐ Ich habe eine Fehl-, Früh- oder Totgeburt erlitten: _____ [Anzahl]

☐ Meine Eltern, Geschwister und Kinder sind gesund, es liegen keine der unten genannten Erkrankungen vor.

Thrombose/Lungenembolie ☐ Herzinfarkt ☐ Schlaganfall ☐ Blutungsneigung ☐
Wundheilungsstörung ☐

☐ In meiner Familie liegen folgende der unten genannten Erkrankungen vor:

Thrombose/Lungenembolie ☐ Herzinfarkt ☐ Schlaganfall ☐ Blutungsneigung ☐
Wundheilungsstörung ☐

Bei Vater	<input type="checkbox"/>	Mutter	<input type="checkbox"/>	_____ [Alter in Jahren]
Schwester	<input type="checkbox"/>	Bruder	<input type="checkbox"/>	_____ [Alter in Jahren]
Sohn	<input type="checkbox"/>	Tochter	<input type="checkbox"/>	_____ [Alter in Jahren]
Oma	<input type="checkbox"/>	Opa	<input type="checkbox"/>	_____ [Alter in Jahren]


Bogen ausgefüllt am:

_____ Tag / Monat / Jahr

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

Anamnese Erwachsene-Blutspende / Version: März. 2014 01 / Seite 1 von 2

7.2. Aufklärungsbogen



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein - Gerinnungszentrum -
Campus Kiel - Arnold-Heller-Strasse 3 - Haus 17 - 24105 Kiel

An
die Studienteilnehmer

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Gerinnungszentrum
Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Gottli
Dr. med. Daniela Manner

UKSH-Campus Kiel
Arnold-Heller-Strasse 3 - Haus 17 - 24105 Kiel
Tel.: 0431 507-3225 (Telesekte)
Fax: 0431 507-4033
E-Mail: info@uksh-kiel.de
Internet: www.uksh-kiel.de

In Kooperation mit dem
Medizinischen Versorgungszentrum Kiel
Im Ambulanzzentrum des UKSH gGmbH
Fachrichtung Laboratoriumsmedizin

Prof. Dr. med. Ralf Junker
Laboratoriumsmedizin, Bluttransfusionswesen
Dr. med. Ina Siegel
Laboratoriumsmedizin

Kiel, 24.03.2014

Aufklärungsbogen Erwachsene
Zur Teilnahme an klinisch – epidemiologischen Untersuchungen

Assoziation zwischen genetischen Polymorphismen, Grunderkrankung und Umwelteinflüssen für die Entstehung und den Verlauf thromboembolischer/hämorrhagischer Erkrankungen im Kindes – und Erwachsenenalter

(dies beinhaltet die Erstellung von altersabhängigen Referenzwerten für die Funktion der Blutgerinnung, des Fettstoffwechsels und weiterer die Blutgerinnung beeinflussender Laborparameter)

Sehr geehrte/r Blutspender/-in

hiermit bitten wir Sie um die Teilnahme an einem Forschungsprojekt. Die Teilnahme ist freiwillig. Ihre Entscheidung dafür oder dagegen hat keinen Einfluss auf Ihre weitere medizinische Versorgung/
Eignung zur Blutspende.

Zweck der Studie:

Probleme der Gerinnungsbildung (Thrombose – oder Blutungsneigung) können auch bereits in jungen Jahren auftreten. Damit betroffenen Patienten medizinisch geholfen werden kann, ist es notwendig, den genauen Grund der Erkrankung zu erkennen. Dies geschieht durch den Vergleich der Blutzusammensetzung von erkrankten Betroffenen mit gesunden Spendern. Ihre Daten auch auf Erbgutebene werden in multizentrischen Studien nach Verschlüsselung durch einen Zahlencode ausgewertet.

Hintergrund: Zu dickes Blut kann zu venösen und arteriellen Gefäßverschlüssen führen; zu dünnes Blut kann sich in einer erhöhten Blutungsneigung äußern. Beide Erkrankungen, zu dickes oder zu dünnes Blut, kommen auch schon bei Kindern vor. Risikofaktoren für zu dickes Blut können erworben sein, wie z. B. durch eine teilweise Verstopfung eines Gefäßes durch einen Venenkatheter, durch Beeinflussung der Blutgerinnung bei bösartigen Erkrankungen und Infektionen. Zu dünnes Blut kann durch die Einnahme von Medikamenten für die Behandlung von zu dickem Blut (z.B. Aspirin oder Warfarin) oder Antibiotika verursacht werden. Erste Untersuchungen in den letzten Jahren haben gezeigt, dass auch vererbte Veranlagungen zu Störungen der Gerinnungsbildung führen können. Kontrollierte Studien zu Diagnostik, Therapie und Verlauf dieser auch schon im Kindes- und Jugendalter auftretenden Erkrankungen gibt es bisher wenig. Weltweit werden Kinder mit Erkrankungen der Gerinnungsbildung nach modifizierten Therapieempfehlungen für Erwachsene behandelt.



In der hier dargestellten Studie sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- Erforschung genetischer Grundlagen von Störungen der Gerinnungsbildung, die im Kindesalter und bei jungen Erwachsenen erstmalig beobachtet werden.
- Unterscheidung von Untergruppen mit unterschiedlichen Risikokonstellationen zur Einschätzung der Prognose bezüglich Rezidivhäufigkeit, Auftreten von Folgeerkrankungen mit Einfluss auf die Lebensqualität.
- Untersuchung von Interaktionen zwischen genetischen Risikofaktoren und weiterer, die

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ansicht des öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jens Scholz (Vorsitzender)
Dipl.-Kfm. Peter Pansegrau
Christa Meyer

Bankverbindungen:
Förde Sparkasse
Kto.-Nr. 100 206, BLZ 210 501 70
Commerzbank AG (vormals Dresdner Bank)
Kto.-Nr. 300 041 200, BLZ 230 800 40



Studieneinverständnis Gerinnungszentrum UKSH Kiel & Lübeck

Gerinnungsbildung beeinflussender Faktoren (z.B. Umwelteinflüsse oder andere Erkrankungen).

Ablauf der Untersuchungen:

Ihnen wird einmal während der Blutspende aus einer Armvene eine kleine Menge Blut und Erbgutmaterial entnommen. Eine zusätzliche Punktion (Einstich) ist für unsere Untersuchungen nicht notwendig.

Folgende Daten von Ihnen werden in der Studie erhoben und gehen in die wissenschaftliche Auswertung ein:

- Daten über Gesundheitszustand, persönliche und familiäre Krankengeschichte, Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße, genetische Informationen und ethnische Herkunft.
- Weiter werden Daten des sozialen Umfelds (Schulbildung, berufliche Tätigkeit, Wohnumfeld und Lebensqualität) erfasst.

Risiken und Nebenwirkungen:

Neben den möglichen allgemeinen Nebenwirkungen einer Blutentnahme – in Ausnahmefällen ein Bluterguss an der Einstichstelle oder sehr selten auftretende Entzündungen an der Einstichstelle – ist nicht mit Nebenwirkungen zu rechnen. Der geringfügige Blutverlust ist unbedeutend.

Vertraulichkeit:

Die ärztliche Schweigepflicht und die Datenschutzbestimmungen werden eingehalten.

Freiwilligkeit:

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Nachteile und ohne Angabe von Gründen Ihre Zusage für sich zur Teilnahme an der Untersuchung zurückziehen. Im Falle eines Widerrufs werden alle Proben und Daten vernichtet, die für die weitere Therapie nicht benötigt werden.

Zufallsbefunde

Sie können darüber entscheiden, ob wir Sie und/oder Ihr Hausarzt über Zufallsbefunde, die die Gerinnungsbildung störend beeinflussen können, informieren sollen.

Prof. Dr. med. U. Nowak-Göttl
Hämostaseologie
Ärztliches Qualitätsmanagement



Studieneinverständnis Gerinnungszentrum UKSH Kiel & Lübeck

Aufklärungsbogen Erwachsene

Zur Teilnahme an klinisch – epidemiologischen Untersuchungen

Assoziation zwischen genetischen Polymorphismen, Grunderkrankung und Umwelteinflüssen für die Entstehung und den Verlauf thromboembolischer/hämorrhagischer Erkrankungen im Kindes – und jungen Erwachsenenalter

(dies beinhaltet die Erstellung von altersabhängigen Referenzwerten für die Funktion der Blutgerinnung, des Fettstoffwechsels und weiterer die Blutgerinnung beeinflussender Laborparameter)

Ich bin von Frau Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl oder ihrer Vertretung in den beteiligten Studienzentren über die Bedeutung und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt worden. Alle meine Fragen zu den Untersuchungen wurden mir beantwortet.

Spender- Etikett

(Name; Vorname) _____

geb.: _____

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, an der o. g. Untersuchung teilzunehmen. Ich willige ein, dass meine Blutproben und Daten in das Studienzentrum Kiel weitergegeben werden.

Dafür wird mir im Rahmen der Blutspende eine zusätzliche Blutprobe entnommen.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Blutproben (Erbgutmaterial) unter Bewahrung der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes ausschließlich für das oben genannte Projekt Verwendung finden, dass die Untersuchungsergebnisse für wissenschaftliche Zwecke aufgezeichnet und ausgewertet werden und, dass die Ergebnisse verschlüsselt [Zahlencode] an die medizinische Fachwelt und staatlichen Überwachungsbehörden weitergeben werden.

Ich bin mit der Erhebung und der wissenschaftlichen Auswertung meiner Daten in der Studie einverstanden:

- Daten über Gesundheitsstand, Krankengeschichte, Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße, genetische Informationen und ethnische Herkunft.
- Weiter werden Daten des sozialen Umfelds (Schulbildung, berufliche Tätigkeit, Wohnumfeld und Lebensqualität) erfasst.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Blutproben (Erbgutmaterial) aufbewahrt werden, um in Zukunft zusätzliche Untersuchungen zu einem anderen Untersuchungszeitpunkt durchführen zu können, z.B. im Rahmen einer Beschreibung bisher unbekannter Risikofaktoren.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Blutproben vor und aus Sicherheitsgründen nach Erhalt von Blut- oder Plasmaprodukten in regelmäßigen Abständen auf eine ansteckende Lebererkrankung (z. B. Hepatitis A,B,C/non-A/non-B und HIV) untersucht werden können.

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Zusage zur Teilnahme an der Untersuchung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für mich bzw. für meine Familienangehörigen zurückziehen; im Falle eines Widerrufs werden alle meine Proben und Daten vernichtet, die für meine weitere Therapie nicht benötigt werden.

Werden im Rahmen dieser Studie **Zufallsbefunde für die Störung einer Gerinnungsbildung** nachgewiesen,

- ☐ möchte ich über das Ergebnis informiert werden
- ☐ möchte ich **nicht** über das Ergebnis informiert werden
- ☐ bin ich einverstanden, dass der Hausarzt informiert wird
- ☐ bin ich **nicht** einverstanden, dass der Hausarzt informiert wird.

Unterschrift
(Blutspender/-in) _____

Unterschrift des Arztes _____

Datum _____

Datum _____

Seite 3 UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein

7.3. Lebensqualitätsfragebogen

ID Nr. _____

Fragebogen zur Lebensqualität bei Erwachsenen Eigenbeurteilung

Sehr geehrte Damen und Herren,
wir möchten gerne wissen, wie es Ihnen zurzeit geht. Dazu haben wir uns einige
Fragen ausgedacht und bitten Sie um Ihre Antwort.

- Lesen Sie bitte jede Frage durch,
- überlegen Sie, wie es in der letzten Woche war,
- kreuzen Sie in jeder Frage die Antwort(en) an, die am besten zu Ihnen
passt/passen.

Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten.
Wichtig ist uns Ihre Meinung.

Ein Beispiel:	nie	selten	manch- mal	oft	immer
In der letzten Woche habe ich gerne Musik gehört				X	

Bitte sagen Sie uns zunächst etwas zu sich. Kreuzen Sie an oder tragen Sie ein!

Ich bin eine/ein ☐ Frau ☐ Mann

Ich bin _____ Jahre alt

Erkrankung: Blutungsneigung ☐ Schlaganfall ☐

Thrombose ☐ Herzinfarkt ☐

Keine ☐

Bogen ausgefüllt am:

Tag / Monat / Jahr

Erwachsene-BLUTspende / Version: März, 2014_01 / Seite 1 von 5

ID Nr. _____

Gesundheit/ Körper

1. Wie ist Ihr körperliches Wohlbefinden, ...

<u>In der letzten Woche...</u>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... habe ich mich krank gefühlt					
2. ... hatte ich Schmerzen					
3. ... war ich müde und erschöpft					
4. ... hatte ich viel Kraft und Ausdauer					

2. ... dann etwas darüber, wie Sie sich fühlen...

<u>In der letzten Woche...</u>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ...habe ich viel gelacht und Spaß gehabt					
2. ... war mir langweilig					
3. ... habe ich mich allein gefühlt					
4. ... habe ich mich ängstlich oder unsicher gefühlt					

3. ... und was Sie von sich selber halten.

<u>In der letzten Woche...</u>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... war ich stolz auf mich					
2. ... fühlte ich mich wohl in meiner Haut					
3. ... machte ich mich selbst leiden					
4. ... hatte ich viele gute Ideen					

4. In der nächsten Frage geht es um das Zusammenleben mit dem Partner/in...

<u>In der letzten Woche...</u>	nie	selten	manch- mal	oft	immer
1. ... habe ich mich gut mit meinem/ <u>er</u> Partner/in / verstanden					
2. ... habe ich mich zu Hause wohl gefühlt					
3. ... hatten wir schlimmen Streit zu Hause					
4. ... fühlte ich mich durch meinen/e Partner/in / eingeschränkt					

5. ... und danach um Freunde.

~~Erwachsenen-Blutspende~~ / Version: März, 2014_01 / Seite 2 von 5

ID Nr. _____

In der letzten Woche...	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich etwas mit meinen Freunden zusammen gemacht					
2. ... bin ich bei anderen „gut -- angekommen“					
3. ... habe ich mich mit meinen Freunden gut verstanden					
4. ... hatte ich das Gefühl, dass ich anders bin als die anderen					

6. Nun möchten wir noch etwas über die Schule/Ausbildung/Beruf wissen.

In der letzten Woche...	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... habe ich die Aufgaben in der Schule/Ausbildung/Beruf gut geschafft					
2. ... hat mich die Schule/Ausbildung/ Beruf interessiert					
3. ... habe ich mir Sorgen um meine Zukunft gemacht					
4. ... hatte ich Angst vor schlechten Noten/ Beurteilungen					

7. Sind Sie gerade im Krankenhaus oder haben eine längere Krankheit?

☐ Ja☐ Nein (Bitte weiter mit Frage Nr. 8)

In der letzten Woche...	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ... hatte ich Angst, meine Erkrankung könnte schlimmer werden					
2. ... war ich wegen meiner Erkrankung traurig					
3. ... kam ich mit meiner Erkrankung gut zurecht					
4. ... behandelten mich mein Partner/in, meine Familie wegen meiner Erkrankung anders als sonst					
5. ... wollte ich, dass keiner etwas von meiner Erkrankung merkt					
6. ... habe ich wegen der Erkrankung in der Schule/Ausbildung/Beruf etwas verpasst					

ID Nr. _____

Familienstand/ Haushalt, ...

8. Welchen Familienstand haben Sie?
(Mit „Verheiratet“ meinen wir auch eingetragene Lebenspartnerschaften)
- Verheiratet, mit Ehepartner/in zusammen lebend ☐
- Verheiratet, vom Ehepartner/in getrennt lebend ☐
- Ledig ☐
- Geschieden ☐
- Verwitwet ☐
9. Wie viele Personen leben, wohnen und wirtschaften gemeinsam in Ihrem Haushalt? (Zählen Sie dabei bitte auch sich selbst und auch Kinder mit)
- 1 Person, d.h. nur Sie selbst
- Insgesamt ____ Personen

ID Nr. _____

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der bestdenkbare Gesundheitszustand ist mit einer "100" gekennzeichnet, der schlechteste mit "0". Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr heutiger
Gesundheitszustand

best
~~denkbarer~~
Gesundheitszustand

100

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

schlechtest
denkbarer
Gesundheitszustand

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

~~Erwachsenen-Bulimie~~ / Version: März, 2014_01 / Seite 5 von 5

7.4. Auszug aus der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten der Bundesärztekammer

2.2.4.3 Anforderungen an Spender (Ausschlusskriterien/Rückstellungskriterien)

Vor jeder Spende ist zu prüfen, ob eines der nachfolgenden Ausschluss- oder Rückstellungskriterien vorliegt:

2.2.4.3.1 Kriterien für einen Ausschluss

Dauerhaft von der Spende auszuschließen sind Personen:

- mit schweren Herz- und Gefäßkrankheiten,
- mit schweren Erkrankungen des Zentralnervensystems,
- mit klinisch relevanten Blutgerinnungsstörungen,
- mit wiederholten Ohnmachtsanfällen oder Krämpfen,
- mit anderen schweren aktiven oder chronischen Krankheiten des gastrointestinalen, urogenitalen, hämatologischen, immunologischen, metabolischen, renalen oder respiratorischen Systems, bei denen die Blutspende eine Gefährdung des Spenders oder des Empfängers nach sich ziehen kann, oder die an bösartigen Neoplasien (Ausnahmen: in situ Karzinom und Basalzellkarzinom nach kompletter Entfernung) leiden oder litten,
- mit Diabetes mellitus, sofern mit Insulin behandelt,

Personen, bei denen eine der folgenden Infektionen nachgewiesen wurde:

- HIV-1 oder HIV-2,
- HBV, Ausnahme: Ausgeheilte HBV-Infektion (Anti-HBc spezifisch reaktiv, negatives Ergebnis einer Testung auf HBV-Genome mittels NAT (Mindestsensitivität ≤ 12 IU/ml), und Anti-HBs-Titer von ≥ 100 IU/l. Wird ein Spender unter den besagten Bedingungen zugelassen, kann ein erneutes Anti-HBc-Screening entfallen. Es muss im Abstand von jeweils 2 Jahren erneut der Anti-HBs-Titer bestimmt werden. Wird hierbei ein Titer < 100 IU/l nachgewiesen, dürfen Spenden dieses Spenders nicht weiter zur Herstellung von Blutkomponenten verwendet werden.
- HCV,
- HTLV Typ 1 oder Typ 2 (HTLV-1/-2),
- Protozoosen: Babesiose, Trypanosomiasis (z. B. Chagas-Krankheit), Leishmaniose,
- Syphilis,
- Malaria, Osteomyelitis, Tuberkulose sowie Infektionen mit *Salmonella typhi* und *paratyphi* (Ausnahme nach gesicherter Ausheilung gemäß dokumentierter ärztlicher Beurteilung; bzgl. Malaria siehe unten),
- andere chronisch persistierende bakterielle Infektionen, wie Brucellose, Fleckfieber und andere Rickettsiosen, Lepra, Rückfallfieber, Melioidose oder Tularämie (Ausnahme nach gesicherter Ausheilung gemäß dokumentierter ärztlicher Beurteilung),

Personen mit dem Risiko der Übertragung spongiformer Enzephalopathien (TSE):

- nach Behandlung mit aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Hormonen,
- nach Erhalt von Dura mater- bzw. Korneatransplantaten,
- bei nachgewiesener oder einem Verdacht auf TSE (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder andere TSE),
- wegen eines familiären Risikos, eine TSE zu entwickeln (bekannte Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder eine andere TSE bei einem oder mehreren Blutsverwandten),
- nach einem Aufenthalt im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland von insgesamt mehr als 6 Monaten in den Jahren 1980-1996,
- nach einer Operation und/oder Transfusion (zelluläre Blutprodukte, therapeutisches Plasma) im Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland nach dem 01.01.1980,
- Empfänger von Xenotransplantaten, Frischzellen tierischen Ursprungs,
- Personen, die Drogen konsumieren oder Medikamente missbräuchlich zu sich nehmen, oder bei denen ein begründeter Verdacht dessen besteht.

2.2.4.3.2 Kriterien für eine Rückstellung

2.2.4.3.2.1 Infektionen

Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen

- nach gesicherter Ausheilung von Q-Fieber **für 2 Jahre**,
- nach Abklingen der Symptome einer Toxoplasmose **für 6 Monate**,
- nach Abschluss der Behandlung eines rheumatischen Fiebers **für 2 Jahre**,
- nach einer Hepatitis A bzw. dem Nachweis einer HAV-Infektion (IgM-AK) **für 4 Monate**,
- nach fieberhaften Erkrankungen und/oder Durchfallerkrankungen unklarer Ursache **für 4 Wochen**,
- nach Abklingen der Symptome anderer als der oben erwähnten Infektionskrankheiten (mit Ausnahme unkomplizierter Infekte) **für mindestens 4 Wochen**,
- nach einem unkomplizierten Infekt **für 1 Woche**.

2.2.4.3.2.2 Exposition mit dem Risiko, eine übertragbare Infektion zu erwerben

Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen

- deren Sexualverhalten ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöhtes Übertragungsrisiko für durch Blut übertragbare schwere Infektionskrankheiten, wie HBV, HCV oder HIV, bergen, **für 12 Monate**:

- heterosexuelle Personen mit sexuellem Risikoverhalten, z. B. Geschlechtsverkehr mit häufig wechselnden Partnern,
- Personen, die Sexualverkehr gegen Geld oder andere Leistungen (z. B. Drogen) anbieten (männliche und weibliche Sexarbeiter),
- Männer, die Sexualverkehr mit Männern haben (MSM),
- transsexuelle Personen mit sexuellem Risikoverhalten,
- nach Sexualverkehr mit einer der vorgenannten Personen mit erhöhtem Infektionsrisiko für HBV, HCV und/oder HIV **für 4 Monate**,
- die aus einem Gebiet eingereist sind, in dem sie sich kontinuierlich länger als 6 Monate aufgehalten haben, und in dem sich HBV-, HCV-, HIV- oder HTLV-1/-2-Infektionen vergleichsweise stark ausgebreitet haben, **für 4 Monate nach dem letzten Aufenthalt**; Zulassung zur Spende im Falle kürzerer Aufenthalte kann nach ärztlicher Beurteilung erfolgen,
- nach Sexualverkehr mit einer Person, die in einem Endemiegebiet/Hochprävalenzland für HBV, HCV oder HIV lebt oder von dort eingereist ist, **für 4 Monate**,
- während einer Haft und nach Haftentlassung **für 4 Monate**,
- bei engen Kontakten innerhalb einer häuslichen Lebensgemeinschaft mit dem Risiko einer Infektion mit Hepatitisviren (HBV, HCV, HAV) **für 4 Monate nach letztem Kontakt**,
- die in einem Malaria-Endemiegebiet geboren oder aufgewachsen sind oder die sich kontinuierlich über mehr als 6 Monate in einem Malaria-Endemiegebiet aufgehalten hatten, **für 4 Jahre** nach Verlassen der Endemieregion; vor Aufnahme der Spendetätigkeit muss durch eine gezielte Anamnese, klinische Untersuchung und durch eine validierte und qualitätsgesicherte Labordiagnostik festgestellt werden, dass kein Anhalt für Infektiosität besteht,
- nach Besuch eines Malaria-Endemiegebietes **für mindestens 6 Monate**,
- die sich unter Berücksichtigung der jeweiligen epidemiologischen Situation in einem Gebiet mit fortlaufender Übertragung von transfusionsrelevanten Arboviren, z. B. West-Nil-Virus (WNV), Zika-Virus, Chikungunya-Virus, aufgehalten haben, **für eine Frist entsprechend der Inkubationszeit und Virämie**, sofern nicht aufgrund einer Anordnung des PEI die Möglichkeit einer Testung besteht,
- nach allogenen Gewebetransplantaten (Dura mater- und Korneatransplantate s. Abschnitt 2.2.4.3.1) und nach großen Operationen **für 4 Monate**,
- nach anderen Operationen im Ermessen des Arztes,
- nach Endoskopien mit flexiblen Instrumenten sowie Katheteranwendungen, mit Ausnahme von Einmalkathetern, **für 4 Monate**,
- nach Empfang von autologen und/oder allogenen zellulären Blutprodukten und/oder therapeutischem Plasma **für 4 Monate**,
- nach invasiver Exposition, auch Schleimhautkontakt, gegenüber Fremdblut bzw. Verletzungen mit durch Fremdblut kontaminierten Injektionsnadeln oder Instrumenten **für 4 Monate**,

- nach einer Akupunktur, falls diese nicht unter aseptischen Bedingungen mit Einmalnadeln durchgeführt wurde, **für 4 Monate**,

- nach Tätowierungen sowie anderen kosmetischen Eingriffen mit Haut- oder Schleimhautverletzungen (z. B. Ohrlöcher, Piercings, transdermale Implantate, Cutting, Branding, permanentes Make-Up) **für 4 Monate**,

- nach einem kleinen operativen Eingriff oder einer Zahnextraktion **für 1 Woche und nach abgeschlossener Wundheilung**,

- nach zahnärztlicher Behandlung sowie professioneller Zahnreinigung **für 1 Tag**.

2.2.4.3.2.3 Impfungen

Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen

- nach Verabreichung von Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Gelbfieber, Röteln, Masern, Mumps, Varizellen, Typhus, Cholera) **für 4 Wochen**,

- nach Impfung gegen Tollwut bei Verdacht auf Exposition **für 12 Monate**,

- nach Hepatitis-B-Impfung **für 4 Wochen**.

Keine Rückstellung ist erforderlich nach Applikation von Tot- bzw. Toxoidimpfstoffen oder gentechnisch hergestellten Impfstoffen (z. B. Poliomyelitis inaktiviert, Typhus inaktiviert, Diphtherie, Influenza, Cholera inaktiviert, Tetanus, FSME, Hepatitis A), sofern der Spender ohne klinische Symptome und bei Wohlbefinden ist.

2.2.4.3.2.4 Sonstige Rückstellungsgründe

Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen

- nach Verabreichung von Sera tierischen Ursprungs **für 12 Monate**,

- **während und 6 Monate nach** Schwangerschaft und **während** der Stillzeit,

- nach Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit von der Pharmakokinetik und der Indikation des angewendeten Medikamentes,

- mit Allergiesymptomen zum Zeitpunkt der Spende, die das Allgemeinbefinden des Spenders einschränken,

- mit Alkoholmissbrauch; Alkoholranke dürfen nach 12-monatiger Abstinenz zugelassen werden,

- mit einem Verhalten oder einer Tätigkeit, das/die ein hohes Risiko für durch Blut übertragene Infektionskrankheiten birgt, z. B. bei beruflichen oder anderen Expositionen gegen-über hochpathogenen Erregern, nach Beendigung des Verhaltens oder der Tätigkeit für einen Zeitraum, der je nach Krankheit und Verfügbarkeit geeigneter Tests festgelegt wird.

2.2.4.3.2.5 Rückstellung wegen besonderer epidemiologischer Situationen

Zeitlich begrenzt von der Spende zurückzustellen sind Personen mit einem Expositionsrisiko bei besonderen epidemiologischen Situationen, wie Epidemien oder Ausbrüchen, angepasst an die entsprechende Situation.

2.2.4.4 Ausnahmen von den Spenderauswahlkriterien

Bei Spendern mit seltenen Blutgruppenmerkmalen oder -konstellationen (s. Abschnitt 3.2.1.2) kann aufgrund ärztlicher Entscheidung nach individueller Risikoabwägung von Ausschluss- und Rückstellungskriterien (s. Abschnitt 2.2.4.3 und 2.6.2.1) abgewichen werden. Nicht berücksichtigte Ausschluss- oder Rückstellungsgründe sind zu dokumentieren und vor der Abgabe des Präparates dem transfundierenden Arzt schriftlich mitzuteilen.

Ausnahmen von den Ausschluss- und Rückstellungsgründen (s. Abschnitt 2.2.4.3 und 2.6.2.1) können ferner zulässig sein, um Blut- und Plasmaspenden mit besonderen Bestandteilen zu gewinnen. Diese Spenden sind gesondert zu dokumentieren, wobei nicht berücksichtigte Ausschluss- oder Rückstellungsgründe anzugeben sind. Die Abnahme derartiger Blut- und Plasmaspenden ist vor Beginn dieser Tätigkeit der zuständigen Behörde anzuzeigen.

2.2.5 Untersuchung der Spender

2.2.5.1 Allgemeine Grundsätze der Untersuchung der Spender, zur Eignung der Spender und zur Feststellung der Spendetauglichkeit

Untersuchung zur Eignung als Spender

Vor Aufnahme der Spendetätigkeit ist die Eignung als Spender durch eine Anamnese (s. Abschnitt 2.2.4.2) und eine gerichtete körperliche Untersuchung nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik durch einen Arzt festzustellen.

Vor präparativer Hämapherese ist die Eignung als Spender darüber hinaus durch Laboruntersuchungen festzustellen (s. Abschnitt 2.4.2.2).

Untersuchung zur Tauglichkeit als Spender

Vor jeder Spendeentnahme ist unter der Verantwortung eines Arztes die Spendetauglichkeit durch Anamnese (s. Abschnitt 2.2.4.2), durch eine orientierende körperliche Untersuchung und durch Laboruntersuchungen zu prüfen, s. Tab. 2.2.5.1. Die Spendetauglichkeit ist durch einen Arzt festzustellen. Aufgrund dieser ärztlichen Beurteilung wird festgelegt, ob der Spender zur Blutspende zugelassen werden kann, vorübergehend zurückgestellt oder dauerhaft ausgeschlossen werden muss.

Tab. 2.2.5.1: Prüfung der Spendetauglichkeit

Kriterium	Anforderungen
Alter	Erstspender: 18 - 60 Jahre Wiederholungsspender: 18 - 68 Jahre Zulassung von älteren Spendern oder Erstspendern über 60 Jahre nach individueller ärztlicher Entscheidung möglich
Körpergewicht	mindestens 50 kg
Gesamteindruck	keine erkennbaren Krankheitszeichen
Hämoglobin oder Hämatokrit im Spenderblut	Frauen: Hb > 125 g/l (7,75 mmol/l) oder Hkt > 0,38 l/l Männer: Hb > 135 g/l (8,37 mmol/l) oder Hkt > 0,40 l/l
Blutdruck	systolisch: 100 - 180 mmHg diastolisch: unter 100 mmHg

Entnommen der Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten der Bundesärztekammer, 2017, S. 11-14.

8. Danksagung

Mein Dank für diese Arbeit gilt zunächst allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Institutes für Klinische Chemie, im Speziellen Herrn Hartmut Clausnizer, Frau Dr. med. Dr. med. univ. Verena Limperger, Frau Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl und Prof. Dr. med. Ralf Junker. Ich möchte mich besonders für die freundliche und unkomplizierte Betreuung bedanken.

Ferner möchte ich mich an dieser Stelle für die Unterstützung durch das Team des Blutspendezentrums Kiel im Citti-Park bedanken, mit besonderem Dank an Frau Dr. med. Dagmar Steppat.

Ebenfalls gilt mein Dank dem Team der speziellen Hämostaseologie des UKSH Kiel, insbesondere Herrn Jürgen Liebsch für seine geleistete Arbeit und für die Einarbeitung in einem universitären Labor.

Mein Dank gilt auch Frau Frauke Degenhardt für ihre Mitarbeit an der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie. Ebenfalls möchte ich Frau Martha Koch für ihre ausdauernde Unterstützung danken.

Daneben danke ich meinem Chefarzt PD Dr. med. Armbrust für das Ermöglichen der Anfertigung einer nebenberuflichen akademischen Arbeit und für seine vielen hilfreichen Anregungen. Ebenfalls danke ich meiner Familie und Herrn Christian Pförtner für die Unterstützung in schwierigen Phasen.

Abschließend möchte ich diese Arbeit meiner werdenden Familie widmen.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Roman Arlt
Anschrift	Erfurter Straße 30 37412 Herzberg am Harz
Geburtsdatum	14.07.1990
Eltern	Michael Arlt, Facharzt für Allgemeinmedizin Verena Arlt, Erzieherin
Geschwister	Jonas Arlt, Physiker MSc., Aktuell im PHD Maria Arlt, Abiturientin
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische Laufbahn

Grundschule	1997 – 2001	Grundschule an der Sieber in Hattorf am Harz
Orientierungsstufe	2001 – 2002	Orientierungsstufe in Wulften am Harz
Gymnasium	2002 – 2009	Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasium in Herzberg
Abschluss	Juni 2009	Allgemeine Hochschulreife (Note 1,6)

Studium

Humanmedizin	2009-2015	Universität Kiel
Promotionsstudium	2015-2019	Universität Kiel

Praktika/Famulatur

Juni 2008	Teilnahme am 3. Economic Summercamp
Februar - März 2010	Pflegepraktikum an der <i>Muschinsky Klinik in Bad Lauterberg</i>
August – September 2010	Pflegepraktikum an den <i>Kliniken Herzberg und Osterode GmbH</i>
Februar – März 2012	Famulatur in Inneren Medizin I – Kardiologie an den <i>Kliniken Herzberg und Osterode GmbH</i>
Juli – August 2012	Famulatur in der Notaufnahme an den <i>Kliniken Herzberg und Osterode GmbH</i>
August – September 2012	Famulatur in der <i>Allgemeinmedizinischen Praxis Michael Arlt</i>
Februar – März 2013	Famulatur im <i>Gastroenterologisch-Hepatologischen Zentrum Kiel</i>
März 2013	Famulatur in der Visceralchirurgie an den <i>Kliniken Herzberg und Osterode GmbH</i>
September – Oktober 2013	Famulatur in der Inneren Medizin II - Gastroenterologie an den <i>Kliniken Herzberg und Osterode GmbH</i>
November 2014 – März 2015	Praktisches Jahr an der <i>Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein</i>
März – Juni 2015	Praktisches Jahr in der Inneren Medizin an den <i>Kliniken Herzberg und Osterode GmbH</i>

Juni – Oktober 2015	Praktisches Jahr in der Chirurgischen Klinik des <i>Städtischen Krankenhauses Kiel</i>
Seit 2012	Promotion in der speziellen Hämostaseologie unter Prof. Dr. med. Ralf Junker des <i>Universitätskrankenhauses Schleswig-Holstein</i>
Seit Februar 2016	Assistenzarzt in der Inneren Medizin II Gastroenterologie in der <i>Helios Klinik Herzberg und Osterode GmbH</i>
Seit Oktober 2017	Assistenzarzt auf der interdisziplinären Intensivstation der <i>Helios Klinik Herzberg und Osterode GmbH</i>

Weitere Tätigkeiten

Juni – Oktober 2009	Pädagogischer Mitarbeiter an der Godehardschule in Göttingen
2011 - 2014	Studentische Hilfskraft im Haus der Lehre der Medizinischen Fakultät Kiel im Skills Lab

Besondere Kenntnisse

Fremdsprachen	Englisch, Italienisch, Latein
EDV	Microsoft Office
Führerschein	Klasse A und B

Interessen

Lesen, Boxen, Krav Maga, Kraftsport, Standard- und Lateintanz

Herzberg, den 26.08.2019

9.1. Publikation/Abstract

„Developmental hemostasis. A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population“

Ulrike Nowak-Göttl¹, Verena Limperger¹, Gili Kenet², Frauke Degenhardt³, Roman Arlt¹, Julius Domschikowski¹, Hartmut Clausnizer¹, Jürgen Liebsch¹, Ralf Junker¹ & Dagmar Steppat⁴

1. University Hospital Schleswig-Holstein, Institute of Clinical Chemistry, Thrombosis & Hemostasis Treatment center, Campus Kiel & Lübeck, Germany

2. Pediatric Coagulation Service, National Hemophilia Center, Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Centre, Tel-Hashomer, Israel

3. Institute of Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University of Kiel, Germany

4. Center of Blood Transfusion, University Hospital Schleswig Holstein, Kiel & Lübeck, Germany

Summary

Absolute values of reference ranges for coagulation assays in humans vary within the entire lifespan and confirm the concept of developmental hemostasis. It is known that physiologic concentrations of coagulation factors (F) gradually increase over age: they are lower in premature infants as compared to full-term babies, healthy children or adults. Here we demonstrate in a cohort of 1011 blood donors and in a group of 193 healthy pregnant women, that the process of developmental hemostasis proceeds in adults. During the course of pregnancy F and activation markers steadily increase until delivery with a parallel decrease noticed for protein S. From adolescents, young adults to the elderly there is a further increase of F, reaching significance starting between 35 and 50 years of age compared to younger subjects. Covering the entire lifespan FVIII and von-Willebrand-factor showed the lowest values in carriers of blood group “O”. Apart from pregnancy differences related to gender, pill users, smoking habits or the presence of thrombophilic variants were reported. Laboratory test results should be compared to age-related reference intervals when hemostatic defects are suspected to avoid misclassifications as being “healthy”, prone to “bleeding” or vice versa to “thrombosis”.

- Published in: Blood cells, molecules & diseases 67, S. 2–13
- Received 6 November 2016
- Accepted 27 November 2016